

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
CURSO DE MEDICINA

ESTUDO PROSPECTIVO DAS ALTERAÇÕES HEPÁTICAS EM GESTANTES
INTERNADAS EM UM HOSPITAL DE REFERÊNCIA DE BELÉM-PARÁ

SELMA PARENTE SOUSA
SUELLEN BARRETO LIMA

BELÉM-PARÁ

2006

SELMA PARENTE SOUSA
SUELLEN BARRETO LIMA

ESTUDO PROSPECTIVO DAS ALTERAÇÕES HEPÁTICAS EM GESTANTES
INTERNADAS EM UM HOSPITAL DE REFERÊNCIA DE BELÉM-PARÁ

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado para obtenção do grau
em Medicina pela Universidade Federal do Pará.

Orientadora: Profa. Msc. Simone Regina Souza da Silva Conde

Co-orientadora: Profa. Dra. Lizomar de Jesus Maués Pereira Mória

BELÉM-PARÁ

2006

SELMA PARENTE SOUSA
SUELLEN BARRETO LIMA

ESTUDO PROSPECTIVO DAS ALTERAÇÕES HEPÁTICAS EM GESTANTES
INTERNADAS EM UM HOSPITAL DE REFERÊNCIA DE BELÉM-PARÁ

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado para obtenção do grau
em Medicina pela Universidade Federal do Pará.

Orientadora: Profa. Msc. Simone Regina Souza da Silva Conde

Co-orientadora: Profa. Dra. Lizomar de Jesus Maués Pereira Mória

BANCA EXAMINADORA

Julgado em: ____/____/____

Conceito: _____

AGRADECIMENTOS

Agradecemos a Deus, que nos guiou na realização deste projeto e nos abençoou em todas as etapas de nossas vidas.

À Dra Simone Conde, nossa orientadora, por todo apoio, incentivo, atenção, dedicação e pelas lições ensinadas que não podem ser encontradas em livros, auxiliando-nos a ultrapassar mais uma barreira desta caminhada.

À Dra Lizomar Mória, que nos acolheu de maneira tão grandiosa, orientando-nos e participando para que este trabalho fosse consolidado.

À Dra Maria Silvia de Brito Barbosa, por ter colaborado de forma admirável no desenvolvimento deste projeto, auxiliando na sua concretização.

Ao Dr Manoel, do Instituto Evandro Chagas, por todo interesse dedicado a esta pesquisa, contribuindo de maneira singular na sua realização.

À Olglaise, do Instituto Evandro Chagas, pelas orientações e pelo empenho dedicado nesta pesquisa.

A todos que participaram na elaboração deste projeto, por ter-nos dado a oportunidade de compartilhar de um trabalho tão especial.

Aos nossos pais, nossos maiores incentivadores, que além de genitores, foram amigos e companheiros, principalmente quando as idéias pareciam longínquas, apoiando-nos e ajudando-nos a prosseguir.

A todos que nos amam, por todo estímulo e amor dedicados, colaborando para que mais uma vez alcançássemos a vitória.

Muito obrigada a todos vocês que contribuíram de forma muito especial na elaboração e conclusão deste trabalho. A nossa gratidão será eterna.

Selma Parente Sousa e Suellen Barreto Lima

“É melhor tentar e falhar, que preocupar-se e ver a vida passar; é melhor tentar, ainda que em vão, que sentar-se fazendo nada até o final. Eu prefiro na chuva caminhar, que em dias tristes em casa me esconder. Prefiro ser feliz, embora louco, que em conformidade viver...”

Martin Luther King

RESUMO

As doenças hepáticas na gravidez constituem um problema tanto para o obstetra quanto para o clínico, particularmente a grávida icterica, influenciando negativamente no prognóstico materno-infantil. O presente trabalho objetivou determinar a frequência das alterações dos testes hepáticos em gestantes, classificando estas alterações em relacionadas ou não à gravidez, assim como avaliar o prognóstico materno-infantil. No período de março de 2005 a fevereiro de 2006, foram avaliadas grávidas internadas na enfermaria de alto risco do Hospital Fundação Santa Casa de Misericórdia do Pará (HFSCMPA), sendo em todas realizados exames de aspartato-aminotransferase (AST), alanino-aminotransferase (ALT), gama-glutamil transpeptidase (GGT), e bilirrubinas. Naquelas que apresentavam qualquer alteração, sua investigação era ampliada com exames bioquímicos, sorológicos, culturas de material biológicos e métodos de imagens necessários para elucidação diagnóstica e acompanhamento de sua evolução. Após esta fase, as pacientes foram divididas no grupo I (doenças relacionadas à gestação) ou no grupo II (doenças não relacionadas à gestação). Das 480 pacientes avaliadas, incluíram-se 308 (64,2%), sendo que, destas, 215 (69,8%) não apresentavam alteração dos hepáticos de triagem, enquanto que 93 (30,2%) possuíam testes fora da normalidade. Destas, 42 (45,2%) foram distribuídas no grupo I (45,2%) e 51 (54,8%) no grupo II. A faixa etária das grávidas compreendeu-se entre 13 a 41 anos, com médias 24,6 anos no grupo I e 23,9 no grupo II. Quanto à procedência, houve predomínio de Belém e região metropolitana em ambos os grupos, com 58,3% e 60,9%, respectivamente. No grupo I, a doença hipertensiva específica da gravidez (DHEG) foi a patologia mais frequente, encontrada em 71,4% (30/42) dos casos; enquanto que no grupo II, a maior parte das patologias relacionava-se às doenças infecto-parasitárias, com 58,8% (30/51). A maioria das pacientes encontrava-se no terceiro trimestre, com 85,7% (36/42) e 77,8% (40/51) nos grupos I e II, respectivamente. A média dos níveis de bilirrubinas foi maior no grupo II, com $p < 0,05$; entretanto os demais testes foram semelhantes nos dois grupos. A evolução para parto ocorreu em 78,6% (33/42) no grupo I e em 27,5% (14/51) no grupo II, havendo nítida significância estatística ($p = 0,0001$). As complicações fetais foram observadas em 57,6% dos casos (19/33) no grupo I e 35,7% no grupo II, embora sem diferença significativa entre ambos. Conclui-se, então, que as alterações hepáticas ocorreram em 30,2% (93/308) das gestantes, sendo a maioria causada por doenças não relacionadas à gestação (54,8%) e houve uma tendência de maiores complicações fetais no grupo de pacientes com doenças relacionadas à gravidez.

Palavras-chaves: testes hepáticos, gestação, prognóstico.

ABSTRACT

The liver disease in pregnancy constitute a problem for the obstetrician and also for the general prationer, particularly the pregnant women with jaundice, influencing for a worst maternal-infant prognostic. The objective of this study was to determine the frequency of abnormal liver function tests in pregnant women, being classified them in related or not with the pregnancy, as well as evaluate the maternal-infant prognostic. In the period of March of 2005 to February of 2006, the pregnant women that were interned in the infirmary of high risk of the Hospital Fundação Santa Casa de Misericórdia do Pará (HFSCMPA) had made the exams of alanine-aminotransferase (ALT), aspartate-aminotransferase (AST), gamma-glutamyl-transpeptidase (GGT) and bilirubins. When at least one of this tests had any alteration, it was made a extended inquiry, with biochemical examinations, sorological tests, cultures and other tests of image necessarys to the diagnostic, and had also their evolution followed. After this phase, the patients had been divided in goup I (illnesses related with the gestation) and group II (illnesses unrelated with the gestation). From the total of 480 evaluated patients, 308 (64,2%) had been included on the study, from that, 215 (69,8%), did not presented any alteration of the liver function tests, whereas 93 (30,2%) had one or more abnormalities of these tests. Whereby, 42 (45,2%) had been classified in group I and 51 (54,8%) in group II. The age of the pregnant was between 13 to 41 years, with average of 24,6 years in group I and 23,9 in group II. About the origin of the patients, it had a predominance of Belém and region in both groups, with 58,3% and 60,9% respectively. In the group I, the hipertensive disorder of pregnancy was the most frequent pathology and it was found in 71,4% of the cases; whereas in group II, the most frequent pathology were those related to the infectious diseases, with 58,8%. The majority of the patients were in the third trimester of pregnancy, with 85,7% (36/42) and 77,8% (40/51) in groups I and II respectively. The average of the bilirubins levels had been bigger in group II with a $p < 0,05$, however, the other tests had been similar in both groups. The evolution to childbirth occurred in 78,6% in group I and 27,5% in group II, having a clear statistic significance ($p = 0,0001$). The fetal complications had been observed in 57,6% of the cases in group I and 37,5% in group II, however without significant diference between both groups. The liver disease occurred in 30,2% of the pregnant women and the most prevalent cause of this pathology was the unrelated diseases with the pregnancy (54,8%), and it was observed that it exists a high risk of fetal complication in the group of patients with related diseases with the pregnancy.

Key-words: *liver function tests, gestation, prognostic.*

SUMÁRIO

1.	INTRODUÇÃO	13
1.1.	CONSIDERAÇÕES GERAIS	13
1.2.	OBJETIVOS	14
1.2.1.	Geral	14
1.2.2.	Específicos	14
2.	REVISÃO DA LITERATURA	15
2.1.	O FÍGADO NA GRAVIDEZ NORMAL	15
2.2.	DOENÇAS HEPÁTICAS RELACIONADAS COM A GRAVIDEZ	16
2.2.1.	Esteatose hepática aguda da gravidez	16
2.2.	Colestase intra-hepática gravídica	18
2.2.3.	Hiperêmese gravídica	20
2.2.4.	Pré-eclâmpsia e eclâmpsia	21
2.2.5.	Síndrome HELLP	24
2.3.	DOENÇAS HEPÁTICAS NÃO RELACIONADAS COM GRAVIDEZ	25
2.3.1.	Doenças hepáticas ocorrendo na gravidez	25
2.3.1.1.	Hepatites agudas	25
2.3.1.2.	Hepatopatias induzidas por drogas	30
2.3.1.3.	Litíase biliar	33
2.3.1.4.	Síndrome de Budd-Chiari	33
2.3.2.	Gravidez complicando a doença hepática	34
2.3.2.1.	Hepatites crônicas	34
2.3.2.2.	Cirrose e suas complicações	37
2.3.2.3.	Cirrose biliar primária	38
2.3.2.4.	Doença de Wilson	38
2.3.2.5.	Tumores do fígado	39
3.	CASUÍSTICA E MÉTODOS	40
3.1.	CASUÍSTICA	40
3.1.1.	Critérios de inclusão	40
3.1.2.	Critérios de exclusão	40

3.2.	MÉTODOS	40
3.2.1.	Desenho do estudo	40
3.2.2.	Procedimentos metodológicos	40
3.2.3.	Procedimentos estatísticos	43
3.2.4.	Aspectos éticos	43
4.	RESULTADOS	44
5.	DISCUSSÃO	55
6.	CONCLUSÕES.....	63
7.	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	64
8.	ANEXOS	71

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

- Figura 1** - Distribuição das pacientes internadas na enfermaria de alto risco do HFSCMPA, no período de março de 2005 a fevereiro de 2006. 44
- Figura 2** - Distribuição das gestantes com alteração hepática conforme os grupos I e II, internadas na enfermaria de alto risco do HFSCMPA. 45
- Figura 3** - Faixa etária das pacientes dos grupos I e II, internadas na enfermaria de alto risco do HFSCMPA. 46
- Figura 4** - Procedência das pacientes do grupo I, internadas na enfermaria de alto risco do HFSCMPA. 47
- Figura 5**- Procedência das pacientes do grupo II, internadas na enfermaria de alto risco do HFSCMPA. 47

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Média de idade das gestantes internadas na enfermaria de gestação de alto risco do HFSCMPA, no período de março de 2005 a fevereiro de 2006.	45
Tabela 2 - Média de idade das pacientes pertencentes aos grupos I e II, internadas na enfermaria de gestação de alto risco do HFSCMPA.	46
Tabela 3 - Diagnóstico clínico das pacientes do grupo I, internadas na enfermaria de gestação de alto risco do HFSCMPA.	48
Tabela 4 - Diagnósticos das pacientes do grupo II, internadas na enfermaria de gestação de alto risco do HFSCMPA.	49
Tabela 5 - Doenças infecto-parasitárias diagnosticadas nas pacientes do grupo II, internadas na enfermaria de gestação de alto risco do HFSCMPA.	49
Tabela 6 - Diagnóstico das outras patologias das pacientes do grupo II, internadas na enfermaria de gestação de alto risco do HFSCMPA.	50
Tabela 7 - Correlação da idade gestacional com a ocorrência das patologias nos grupos I e II, das pacientes internadas na enfermaria de gestação de alto risco do HFSCMPA.	51
Tabela 8 - Valores médios dos testes bioquímicos hepáticos das pacientes dos grupos I e II, internadas na enfermaria de gestação de alto risco do HFSCMPA.	52
Tabela 9 - Tipo de alta nas pacientes dos grupos I e II, internadas na enfermaria de gestação de alto risco do HFSCMPA.	52
Tabela 10 - Evolução para parto nas pacientes sem e com alteração dos testes hepáticos, internadas na enfermaria de gestação de alto risco do HFSCMPA.	53
Tabela 11 - Evolução para parto nas pacientes dos grupos I e II, internadas na enfermaria de gestação de alto risco do HFSCMPA.	53
Tabela 12 - Prognóstico fetal das pacientes sem e com alteração dos testes hepáticos, internadas na enfermaria de gestação de alto risco do HFSCMPA.	54
Tabela 13 - Prognóstico fetal das pacientes nos grupos I e II, internadas na enfermaria de gestação de alto risco do HFSCMPA.	54

LISTA DE ABREVIATURAS

AAM -	Anticorpo anti-mitocôndria
AAMFR-1 -	Anticorpo antimicrosossomal fígado-rim tipo 1
AAML -	Anticorpo anti-músculo liso
AINES -	Antinflamatórios não-hormonais
ALT -	Alanino-aminotransferase
Anti-SLA -	Anticorpo contra antígeno solúvel do fígado
AST -	Aspartato-aminotransferase
BT -	Bilirrubina total
CBP -	Cirrose biliar primária
CEP -	Comitê de Ética em Pesquisa
CIG -	Colestase intra-hepática gravídica
CIVD -	Coagulação intravascular disseminada
CPRE -	Colangiopancreatografia retrógrada endoscópica
DHEG -	Doença hipertensiva específica da gestação
DHL -	Desidrogenase láctica
EAG -	Esteatose aguda da gravidez
EAS -	Urina rotina
EIA -	Imunensaio enzimático
FA -	Fosfatase alcalina
FAN -	Fator anti-núcleo
GGT -	Gama-glutamil transpeptidase
HAI -	Hepatite autoimune
HCA -	Hepatite crônica ativa
HELLP -	Microangiopathic hemolytic anemia /elevated liver enzymes/ low platelets
HFSCMPA -	Hospital Fundação Santa Casa de Misericórdia do Pará
HIV -	Human Immunodeficiency Virus

HUJBB -	Hospital Universitário João de Barros Barreto
IEC -	Instituto Evandro Chagas
ITU -	Infecção do trato urinário
LIA -	Line Immuno Assay
MEIA -	Imunoensaio enzimático de micropartículas
NIH -	National Institutes of Health
PPF -	Parasitológico das fezes
RIBA -	Recombinant Immunoblot Assay
Sida -	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida
TIPS -	Transjugular intrahepatic portosystemic shunt
TP -	Tempo de protrombina
TTPA -	Tromboplastina parcial ativada
VDRL -	Veneral Disease Research Laboratories
VHA -	Vírus da hepatite A
VHB -	Vírus da hepatite B
VHC -	Vírus da hepatite C
VHD -	Vírus da hepatite Delta
VHE -	Vírus da hepatite E
5-NT -	5-nucleotidase

1. INTRODUÇÃO

1.1. CONSIDERAÇÕES GERAIS

A gestação compreende um período muito importante no ciclo de vida das mulheres, momento em que ocorrem transformações corporais significativas, alterando inclusive o metabolismo de diversos sistemas e órgãos. Quando essas modificações ultrapassam determinados limites, a grávida passa a apresentar uma alteração não mais fisiológica, tornando-se portadora de uma patologia que pode aumentar a morbimortalidade materna e fetal. Logo, as adaptações bioquímicas e fisiológicas do período gestacional devem ser identificadas pelo médico, particularmente o obstetra, a fim de que sejam tratadas adequadamente.

O fígado é um dos órgãos que sofre modificações em sua fisiologia e, entre as mudanças sofridas durante o período gestacional, estão as alterações dos testes hepáticos que podem estar relacionadas com as patologias específicas ou não da gravidez, ou ainda, ocasionalmente, a gestação pode acontecer em uma mulher já previamente hepatopata (ANDRADE, 1996, p. 1198).

Dentre as principais alterações fisiológicas dos testes hepáticos, observa-se, durante a gravidez, a elevação dos níveis de fosfatase alcalina, globulinas, enquanto que os níveis de proteínas totais e albumina tornam-se reduzidos (BACQ, 1996, p. 1030).

As doenças próprias da gravidez com repercussões hepáticas incluem: esteatose aguda da gravidez (EAG), colestase intra-hepática gravídica (CIG), hiperêmese gravídica, pré-eclâmpsia, eclâmpsia e síndrome HELLP (microangiopathic hemolytic anemia /elevated liver enzymes/ low platelets). Outras manifestações hepáticas podem ser causadas por patologias não próprias do período gestacional, como as hepatites virais, doenças infecto-parasitárias e hepato-biliares. As hepatopatias também podem ser pré-existentes a gravidez, como as hepatites crônicas, cirrose, cirrose biliar primária e doença de Wilson (SILVA e FERRAZ, 2001, p. 265-266; BENJAMINOV e HEATHCOTE, 2004, p. 2479-2486).

Poucos trabalhos na literatura abordam este tema e estão mais relacionados em determinar a incidência da icterícia, que é o sinal clínico das hepatopatias que mais induz à procura do serviço médico durante a gravidez e, ainda assim, com resultados bastante divergentes. Haemmerli (1966, p. 1), em grande revisão encontrou a hepatite viral como a

causa mais comum de icterícia na gravidez. Por outro lado, estudo realizado no Reino Unido, Ch'ng et al., (2002, p. 876) acompanhando grávidas, identificou anormalidades dos testes hepáticos, sendo a maioria por doenças hepáticas específicas da gestação.

Assim, devido à escassez de estudos sobre estas alterações hepáticas no período gestacional, observou-se a necessidade da realização de uma pesquisa regional em um hospital de referência, a fim de melhor avaliar a etiologia dessas complicações hepáticas nas gestantes, estabelecendo se estas são próprias ou não da gestação.

1.2. OBJETIVOS

1.2.1. Geral

O presente projeto objetivou determinar a frequência das alterações hepáticas em gestantes internadas na enfermaria de alto risco no hospital da Fundação Santa Casa de Misericórdia do Pará (HFSCMPA) no período de março de 2005 a fevereiro de 2006.

1.2.2. Específicos

- Determinar a frequência das alterações hepáticas relacionadas com a gestação: CIG, EAG, hiperêmese gravídica, pré-eclâmpsia, eclâmpsia e síndrome HELLP.
- Determinar a frequência das alterações hepáticas não relacionadas com a gestação: hepatites virais e não virais, colecistopatias, infecções e outras.
- Correlacionar o tipo da doença hepática com a idade gestacional.
- Correlacionar o tipo de doença hepática com o prognóstico materno e neonatal.

2. REVISÃO DA LITERATURA

2.1. O FÍGADO NA GRAVIDEZ NORMAL

Fisiologicamente, a mulher grávida sofre várias modificações durante o período gestacional. O volume sanguíneo materno aumenta consideravelmente durante a gravidez, atingindo níveis 40 a 50% maiores do que os valores pré-gravídicos (ANDRADE, 1996, p. 1197).

Paralelamente, evidenciam-se alterações dos parâmetros laboratoriais usados para avaliar o metabolismo hepático. Os níveis de fosfatase alcalina elevam-se, podendo atingir duas vezes os valores observados em não grávidas devido à produção placentária desta enzima e ao aumento da massa óssea do feto. As globulinas também elevam-se, enquanto que os níveis de proteínas totais e albumina tornam-se reduzidos, decrescendo cerca de 85 e 66% respectivamente no terceiro trimestre de gravidez. Por outro lado, os níveis das bilirrubinas, aminotransferases: aspartato-aminotransferase (AST) e alanino-aminotransferase (ALT), gama-glutamil transpeptidase (GGT), 5-nucleotidase (5-NT) e o tempo de protrombina (TP) não se alteram na gravidez normal (SILVA e FERRAZ, 2001, p. 265).

O tamanho e a consistência do fígado na gravidez normal não se alteram. Aranhas vasculares e eritema palmar podem surgir ou exacerbar-se e regridem após o parto. Quanto às alterações histológicas, são inespecíficas (MINCIS, 2004, p. 695-702).

Dessa forma, as doenças hepáticas na gravidez constituem um problema tanto para o obstetra quanto para o clínico, particularmente a grávida icterica. Porém, a doença hepática é uma rara complicação durante a gravidez. As alterações dos testes hepáticos podem estar relacionadas com as doenças próprias da gravidez, tais como: EAG, CIG, hiperêmese gravídica, pré-eclâmpsia, eclâmpsia e síndrome HELLP ou serem decorrentes de doenças não próprias do período gestacional, entre as quais há hepatites virais, doenças infecto-parasitárias e hepato-biliares. Devem-se ressaltar, também, as hepatopatias crônicas pré-existentes a gravidez, como as portadoras de hepatites crônicas, cirrose, cirrose biliar primária e doença de Wilson (KNOX e OLANS, 2006, p. 569; BENJAMINOV e HEATHCOTE, 2004, p. 2479-2486).

2.2. DOENÇAS HEPÁTICAS RELACIONADAS COM A GRAVIDEZ

Este grupo de patologias abrange todas as doenças hepáticas que estão relacionadas com a própria gravidez.

2.2.1. Esteatose hepática aguda da gravidez (EAG)

A EAG é uma forma grave da doença hepática na gravidez que ocorre geralmente no último trimestre da gestação, atingindo principalmente mulheres jovens, nulíparas e em gestação gemelares. Atinge, nos Estados Unidos, uma a cada 13000 gestações, sendo sua causa desconhecida, no entanto acredita-se que pode estar relacionada aos efeitos dos hormônios estrógeno e progesterona (SILVA e FERRAZ, 2001, p. 267-268; PEROSA et al., 2001, p. 159).

Recentemente estudos mostraram que a etiopatogenia das doenças específicas da gravidez, como a EAG, também está relacionada com as alterações da oxidação mitocondrial que compreendem defeitos na ligação e transporte nos ácidos graxos de cadeia longa e na deficiência das cadeias médias e curtas da L-3- hidroxiacil-CoA desidrogenase (RINALDO, 2001, p. 489-471; RAKHEJA et al., 2002, p. 815-817).

A esteatose aguda da gravidez é mais freqüente na primeira gestação, comumente gemelar e predominando feto do sexo masculino. As manifestações clínicas são bastante variáveis, podendo apresentar-se desde a forma assintomática, oligosintomática a casos graves. Em geral, os sintomas iniciam entre a 28^a a 40^a de gestação, incluindo: náuseas, vômitos sucessivos, dor abdominal, astenia e icterícia. Frequentemente, as pacientes podem evoluir com manifestações sugestivas de pré-eclâmpsia: hipertensão arterial, cefaléia, edema dos membros inferiores e proteinúria. Na formas graves, a gestante pode apresentar insuficiência renal, encefalopatia hepática, distúrbios hemorrágicos, hipoglicemia, podendo complicar com óbito materno ou fetal (ANDRADE, 1996, p. 1199).

O fígado pode estar aumentado de tamanho ou, nos casos mais graves, estar diminuído. Dados relacionados com disfunção hepática surgem geralmente uma a duas semanas após o início desses sintomas e compreendem principalmente, icterícia e ascite (MINCIS, 2004, p. 695-702).

As alterações laboratoriais não são específicas, sendo as mais significativas: o hemograma que pode demonstrar anemia normocítica e normocrômica, leucocitose com neutrofilia e plaquetopenia; dados indicativos de coagulação intravascular disseminada (CIVD); aumentos das aminotransferases, cerca de duas a oito vezes do normal, geralmente a ALT maior que a AST; elevação da fosfatase alcalina. Muitas pacientes desenvolvem hiperbilirrubinemia com predomínio da bilirrubina indireta. O TP, o tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPA) e o fibrinogênio estão em geral alterados. O exame de urina pode demonstrar corpos cetônicos, bilirrubina e proteínas. Em caso de insuficiência renal, pode haver elevação dos níveis de uréia e creatinina. Há hipoglicemia que pode ser muito acentuada, capaz de determinar alterações neurológicas e morte (SILVA e FERRAZ, 2001, p. 268-269; MINCIS, 2004, p. 695-702).

A ultra-sonografia e a tomografia computadorizada apresentam imagens sugestivas de esteatose. Nenhum dos testes, porém, pode estabelecer o diagnóstico, havendo, portanto, necessidade de se realizar o diagnóstico diferencial principalmente com as seguintes patologias: hepatites virais, doença hepática induzida por drogas, hepatopatia alcoólica, pré-eclâmpsia associada à doença hepática, colestase gravídica, lúpus eritematoso sistêmico e doenças das vias biliares (MINCIS, 2004, p. 695-702).

A confirmação diagnóstica é possível com os dados histológicos obtidos através exame de material de biópsia. A histologia é variável: os cortes corados com hematoxilina-eosina são compatíveis com hepatite viral ou pré-eclâmpsia grave, com arquitetura lobular preservada, com pouca ou nenhuma inflamação ou com necrose hepatocelular. Com o vermelho do congo, a histologia mostra vesiculação citoplasmática que é resultado da esteatose microvesicular, às vezes macrovesicular. Porém, devido o quadro de coagulopatia, a biópsia deve ser evitada, tanto por conta do alto risco como também por não ser decisiva na conduta obstétrica (SILVA e FERRAZ, 2001, p. 268-269; PEROSA et al., 2001, p. 164).

Não há tratamento específico para a esteatose hepática aguda da gravidez. Nas formas leves admite-se tratamento conservador, evitando-se interromper a gravidez, porém, com monitorização rigorosa, tratamento de suporte com relação ao volume sangüíneo, correção da hipoglicemia, dos distúrbios hidroeletrólíticos e da coagulopatia (MINCIS, 2004, p. 695-702).

Todavia, na maioria dos casos, assim que estabelecido o diagnóstico de EAG, é necessário realizar a interrupção da gravidez, preferencialmente pela cesariana. Caso a

paciente esteja em trabalho de parto e não existam sinais de sofrimento fetal, poderá ser realizado parto por via vaginal. Além disso, deve-se iniciar terapia de suporte e monitorização da paciente. O transplante hepático, apesar de dificilmente ser bem sucedido, é uma opção heróica no tratamento da EAG, principalmente quando não há melhora evidente pós-parto (SILVA e FERRAZ, 2001, p. 269).

2.2.2. Colestase intra-hepática gravídica (CIG)

É uma doença de caráter benigno para a mãe e que surge geralmente no segundo ou terceiro trimestre da gravidez. A incidência de mortalidade perinatal, parto prematuro e o sofrimento fetal estão aumentados. Nos Estados Unidos, é a mais comum das hepatopatias exclusivas da gravidez e atinge 0,7% das gestantes. A etiologia e a patogenia não são conhecidas, sendo provavelmente multifatoriais, sendo que fatores hormonais e genéticos estão envolvidos (RIELY, 1999, p. 1728-1732).

As gestantes com essa hepatopatia podem apresentar quadro semelhante quando usarem anticoncepcionais. Há níveis anormais de lípides séricos, com metabolismo alterado das lecitinas, favorecendo a cristalização e maior incidência de litíase biliar. As características genéticas dessa hepatopatia ainda não foram identificadas (BEERS e BERKOW, 2001, p. 2031).

As manifestações clínicas geralmente desaparecem cerca de quatro semanas após o parto e comumente reaparecem em outras gestações. O quadro clínico inclui prurido, geralmente acometendo as palmas e plantas dos pés, que piora com avançar da gravidez, escarificações da pele com infecções secundárias, podendo estar ou não associado à icterícia, que, na maioria dos casos, é leve (MACONALD, 1999, p. 515).

Ao exame físico, fígado e baço podem estar palpáveis. Nos exames laboratoriais, observa-se padrão de colestase: elevação da fosfatase alcalina, GGT e bilirrubinas. A hiperbilirrubinemia geralmente não ultrapassa 5 mg/dL devendo-se, predominantemente, à fração direta. As transaminases podem estar elevadas e, caso estejam muito altas, deve-se investigar hepatites. Os ácidos biliares estão aumentados e também podem ser responsáveis pelo prurido. Ocorre retenção de bromossulfaleína que pode permanecer meses após a gravidez. A ultra-sonografia é exame de fundamental importância para o diagnóstico diferencial entre colestase intra e extra-hepática e para o diagnóstico de colelitíase. A biópsia

hepática demonstra canalículos biliares normais ou alargados com rolhas e, geralmente, não se observa necrose hepatocelular e inflamação. No entanto, a realização deste procedimento é raramente necessária, sendo evitada em paciente com CIG, uma vez que há riscos de distúrbios hemorrágicos em decorrência das alterações da coagulação (ANDRADE, 1996, p. 1199).

Durante a terapêutica dessa patologia, o suporte nutricional é essencial, devendo-se administrar a vitamina K por via parenteral nos casos de hipoprotrombinemia como profilaxia para sangramento (MINCIS, 2004, p. 695-702).

Além disso, o tratamento consiste na adoção de medidas que visam reduzir a colestase, entre estas se pode utilizar o ácido ursodesoxicólico e a colestiramina que possuem ação efetiva como terapêutica no controle do prurido cutâneo (SILVA e FERRAZ, 2001, p. 266-267).

A colestiramina alivia o prurido na maioria das vezes, mas não melhora as alterações bioquímicas e pode diminuir a absorção de vitamina K, razão pela qual deve haver monitorização quanto a essa deficiência. Esta droga não prejudica o feto, pois não é absorvida, mas pode causar prisão de ventre, náuseas e desconforto abdominal. Já o ácido ursodesoxicólico é eficaz no tratamento da CIG, sendo capaz de aumentar a concentração de ácidos biliares no soro e melhorar outros testes de função hepática, além de reduzir o dano por processo imunológico contra hepatócitos e epitélio dos ductos biliares além de ser eficaz no tratamento do prurido. Seu uso não causa dano à gestante ou anormalidades ao feto (MINCIS, 2004, p. 695-702).

A gravidez não deve ser interrompida, a não ser que haja sofrimento fetal. É importante ainda instituir medidas de cuidados especiais durante o pré-natal até o parto. No pós-parto imediato, os sintomas regridem, porém a CIG costuma recidivar em gestações subsequentes. O prognóstico materno é bom, e a ocorrência de insuficiência hepática aguda é rara, contudo ocorre aumento da incidência de sofrimento fetal, prematuridade e natimortos (SILVA e FERRAZ, 2001, p. 266-267; PEROSA et al., 2001, p. 164).

2.2.3. Hiperêmese gravídica

Caracteriza-se pela presença de náuseas intensas e vômitos que podem ocasionar cetose, desidratação e emagrecimento, ocorrendo normalmente durante o primeiro trimestre da gestação. A disfunção hepática pode surgir em aproximadamente um terço dos casos, sendo detectada uma a três semanas após o início dos vômitos (MINCIS, 2004, p. 695-702).

Sua causa é desconhecida. Em casos extremos, pode levar a um quadro de desidratação, distúrbios metabólicos e ácido-básicos caso os vômitos persistam. Porém, geralmente, os sintomas desaparecem na 20ª semana de gestação. Nos casos graves, pode haver comprometimento neurológico causado por deficiência de tiamina, podendo desenvolver quadro de alucinações denominado de psicose de Wernicke-Korsakoff (RIELY, 1999, p. 3; COLÁS, 2003, p. 132).

O laboratório pode demonstrar alterações hepáticas, com elevação discreta das bilirrubinas e aumento moderado das aminotransferases. A fosfatase alcalina pode estar elevada duas vezes do seu normal, além de haver retenção do bromossulfaleína. O exame histopatológico não revela nenhuma anormalidade. Na maioria dos casos, não é necessário realizar nenhum tratamento específico, devendo-se administrar somente sintomáticos (KNOX e OLANS, 1996, p. 570).

A terapêutica baseia-se no bom senso e no princípio de sempre iniciar pelas medicações de menor risco para o binômio feto-mãe. Nas formas de êmese simples, o uso de antieméticos habituais (metoclopramida) associado à orientação alimentar, evitando jejum prolongado e dando preferência por líquidos gelados e ácidos (suco de limão) ou sorvete de limão, pois costumam oferecer relativo alívio dos sintomas. Já nas formas de hiperêmese grave, pode-se associar antieméticos de ação central mais potentes e com efeitos antihistamínicos, como a prometazina e a clorpromazina. O droperidol, difenidramina e o ondasetron podem ser usados em casos mais graves, associados à correção dos distúrbios hidroeletrólíticos e metabólicos. A administração de complexo B protege o sistema nervoso central, evitando a evolução para psicose de Wernicke-Korsakoff. A pulsoterapia com corticóides pode ser utilizada tanto nos casos rebeldes às terapias anteriores como nos casos de comprometimento neurológico grave (COLÁS, 2003, p. 13).

O prognóstico é bom na maioria dos casos, sendo que as formas fatais estão relacionadas com jejum e desidratação intensa e não com a insuficiência hepática. Por outro lado, deve-se lembrar que a doença não piora o prognóstico fetal (MINCIS, 2004, p. 695-702).

2.2.4. Pré-eclâmpsia e eclâmpsia

A doença hipertensiva específica da gestação (DHEG) corresponde a segunda causa de mortalidade materna nos Estados Unidos, contribuindo com cerca de 15% das mortes maternas. Esta patologia atinge cerca de 5 a 7% das gestantes e colabora para o aumento da mortalidade e morbidade neonatal (NIH, 2000, p. 1; BENJAMINOV e HEATHCOTE, 2004, p. 2479-2480).

Entre as complicações mais comuns relacionadas à pré-eclâmpsia e eclâmpsia têm-se: descolamento de placenta, CIVD, hemorragias cerebrais, falência hepática e insuficiência renal aguda (KNOX e OLANS, 2006, p. 572).

De acordo com o National Institutes of Health (NIH), as pacientes grávidas e hipertensas podem ser classificadas em 4 grupos principais: hipertensão crônica, pré-eclâmpsia e eclâmpsia, pré-eclâmpsia superposta a hipertensão arterial crônica e hipertensão gestacional (NIH, 2000, p. 3).

A hipertensão crônica é estabelecida em três situações: quando está presente antes da gestação, se o diagnóstico foi estabelecido antes da 20ª semana de gravidez ou caso a hipertensão seja diagnosticada pela primeira vez no período gestacional e não desaparece no pós-parto (NHPB, 2004, p. 50).

A pré-eclâmpsia é uma síndrome em que há alteração da perfusão orgânica secundária ao vasoespasmos e caracterizada pela ativação da cascata da coagulação. Ocorre geralmente após a 20ª semana de gestação, porém pode desenvolver-se mais cedo nas doenças trofoblásticas (SILVA e SASS, 2002, p. 6-7).

Os critérios usados para identificar essa patologia são bastante controversos, e, conforme o NIH, a pré-eclâmpsia é determinada pela elevação da pressão sangüínea associada a proteinúria. Enquanto que a eclâmpsia é a ocorrência, na paciente gestante diagnosticada

com pré-eclâmpsia, de convulsões que não podem ser atribuídas a outras causas (NIH, 2000, p. 4).

Define-se a hipertensão como a elevação da pressão sistólica superior a 140 mmHg e a diastólica superior a 90 mmHg na gestante que apresentava pressão arterial normal até a 20ª semana de gravidez (SILVA e SASS, 2002, p. 6).

Já a presença de proteinúria é confirmada pela proteinúria de 24 horas, sendo diagnosticada pela excreção de 300 mg/dL ou mais de proteínas pela urina. Este aumento da excreção de proteínas também pode ser observado no sumário de urina, com a presença de 1+ ou mais de proteínas no sedimento urinário, no entanto é recomendado que o diagnóstico da proteinúria seja realizado pela proteinúria de 24 horas. Mesmo nas situações em que a hipertensão não está associada a proteinúria, deve-se suspeitar da pré eclâmpsia, principalmente quando esta associada aos seguintes sintomas: cefaléia, visão turva, dor epigástrica e alterações laboratoriais como a plaquetopenia e a elevação de enzimas hepáticas (NIH, 2000, p. 4).

Há evidências de que a pré-eclâmpsia pode acometer gestantes já previamente hipertensas, sendo uma situação bem mais perigosa para a mãe e para o feto quando comparada a presença isolada de uma das patologias. Quando isto acontece, pode-se estabelecer o diagnóstico da pré-eclâmpsia superposta a hipertensão arterial crônica (NHPB, 2004, p. 50).

Finalmente, a hipertensão gestacional inclui todas as grávidas que apresentaram elevação da pressão arterial pela primeira vez durante a gravidez sem apresentarem proteinúria. Assim, esta classificação inclui aquelas pacientes com pré-eclâmpsia que ainda não desenvolveram proteinúria, assim como as que não vão evoluir com esta síndrome (NIH, 2000, p. 5).

Caso a pré-eclâmpsia não se desenvolva e a pressão arterial da gestante retorne aos níveis normais no período pós-parto, constitui-se o diagnóstico de hipertensão gestacional transitória. No entanto, se os níveis pressóricos da paciente não voltarem aos níveis normais, estabelece-se o diagnóstico de hipertensão gestacional crônica (NIH, 2000, p. 5).

Dessa forma, o termo hipertensão gestacional é usado durante o período de gravidez enquanto não é realizado um diagnóstico mais específico no pós-parto (NHPB, 2004, p. 50).

O envolvimento hepático na pré-eclâmpsia, geralmente, ocorre à medida que a doença progride, podendo manifestar-se através de alterações laboratoriais e histológicas que estão presentes em até 50% dos casos (SILVA e FERRAZ, 2001, p. 270).

A histologia hepática pode mostrar deposição de fibrina nos sinusóides hepáticos, hemorragia periportal, necrose de células hepáticas e ainda infarto hepático (BENJAMINOV e HEATHCOTE, 2004, p. 2480).

As manifestações clínicas de comprometimento hepático dependem da intensidade da lesão hepática, variando desde a forma assintomática, em que histologicamente pode-se observar depósito de fibrina nos sinusóides, até formas mais graves, como as hemorragias intra-hepáticas e subcapsulares que podem evoluir para ruptura espontânea do fígado. Este quadro é bastante grave, sendo mais freqüente em mulheres mais velhas e múltiparas, sendo caracterizado clinicamente por náuseas, vômitos, dor abdominal epigástrica ou no quadrante superior direito do abdômen, sinais de CIVD, sinais e sintomas de choque e raramente por icterícia. No laboratório, ocorre uma elevação variável das aminotransferases (ANDRADE, 1996, p. 1200).

O tratamento das complicações hepáticas consiste no tratamento específico da pré-eclâmpsia e eclâmpsia (SILVA e FERRAZ, 2001, p. 270).

O tratamento da pré-eclâmpsia leve é ambulatorial, em que o retorno deve ser a cada dois dias e consiste em: repouso em decúbito lateral esquerdo o maior tempo possível, afastamento da atividade profissional, controle diário da pressão arterial, prescrição de diuréticos e de hipotensores somente em caso de hipertensão crônica, dosagem da proteinúria a cada cinco dias, avaliação semanal do crescimento ponderal e da vitalidade fetal. Quando a gravidez alcança o termo ou quadro clínico piora, é necessário o tratamento obstétrico, sendo, a via de parto vaginal a preferencial e utilizando prostaglandina ou misoprostol (SASS, 2003, p. 140).

Na pré-eclâmpsia grave, inicialmente administra-se o sulfato de magnésio e em seguida, é necessário introduzir a terapêutica hipotensora com as seguintes opções: hidralazina ou nifedipina. Se não houver melhora do quadro ou ainda agravamento do mesmo, deve-se realizar interrupção da gravidez, independente da idade gestacional (SASS, 2003, p. 140).

2.2.5. Síndrome HELLP (microangiopathic hemolytic anemia /elevated liver enzymes/ low platelets)

A síndrome HELLP é caracterizada por um quadro de hemólise associada a plaquetopenia e níveis elevados de aminotransferases. É considerada uma complicação severa da pré-eclâmpsia e eclâmpsia, afetando de 0,1 a 0,6% das gestantes e 4 a 12% das mulheres com pré-eclâmpsia e eclâmpsia (SIBAI, 1993, 1000-1006)

A maioria dos casos ocorre entre a 27^a a 36^a semana de gestação, sendo a manifestação clínica mais comum a dor abdominal, no quadrante superior direito ou epigástrica, seguida de febre, náuseas, vômitos e cefaléia. O exame físico pode revelar: icterícia que é rara e é percebida em 5% dos casos, dor abdominal intensa, ganho de peso com edema e hipertensão que pode não se manifestar em 20% das pacientes (KNOX e OLANS, 1996, p. 572-573).

O diagnóstico laboratorial complementar evidencia elevação das transaminases, trombocitopenia e hemólise. A biópsia do fígado mostra achados típicos da pré-eclâmpsia como hemorragia periportal e deposição de fibrina, porém não é um exame necessário para o diagnóstico e bastante invasivo, assim, não se justificando a sua realização (RIELY, 1999, p. 4-5).

Entre as complicações temos a CIVD (20%), descolamento prematuro de placenta (16%), insuficiência renal aguda (7%) e edema pulmonar (6%). A ruptura hepática ocorre em cerca de 1% dos casos e pode levar ao choque hemorrágico (BENJAMINOV e HEATHCOTE, 2004, p. 2481).

O tratamento definitivo da síndrome HELLP consiste em resolução para o parto. Caso o quadro seja grave ou se desenvolva depois da 36^a semana de gestação com viabilidade fetal, deve-se interromper a gestação. Em casos de moderada gravidade ou ainda entre a 34^a e 36^a semana de gestação, está indicado a monitorização da mãe e avaliação da viabilidade e maturidade fetal. Nas gestações abaixo de 34 semanas, a conduta é controversa, devendo-se, nesse caso, priorizar a saúde materna (RIELY, 1999, p. 4-5).

2.3. DOENÇAS HEPÁTICAS NÃO RELACIONADAS COM A GRAVIDEZ

Neste grupo incluem-se as doenças hepáticas não originadas da gestação, podendo ser pré-existentes a gravidez ou ainda adquiridas ou desenvolvidas durante o período gestacional (ANDRADE, 1996, p. 1200).

2.3.1. Doenças hepáticas ocorrendo na gravidez

Essas doenças hepáticas podem ser causadas por drogas prescritas contra enfermidades concomitantes durante a prenhez, processos virais agudos ou crônicos adquiridos ou resultar de colecistite aguda ou obstrução biliar por cálculos, que parecem ser mais comum durante este período (BEERS e BERKOW, 2001, p. 2031).

2.3.1.1. Hepatites Agudas

As hepatites virais agudas constituem a principal causa de icterícia durante a gravidez nos Estados Unidos, evoluindo clinicamente de forma semelhante na mulher grávida e não grávida na maioria dos casos (AOGC, 1993, p. 189; MISHRA e SEEFF, 1992, p. 859-875).

Os principais vírus responsáveis por este quadro são: vírus da hepatite A (VHA), vírus da hepatite B (VHB), vírus da hepatite C (VHC), vírus da hepatite Delta (VHD) e vírus da hepatite E (VHE). Mas, raramente, outros vírus são implicados: vírus herpes simples, Epstein-Baar e citomegalovírus (SILVA, 2003, p. 247).

Embora em países subdesenvolvidos a maioria das gestantes tenha imunidade contra o VHA, estudos mostram que a melhoria das condições sócio-econômicas está relacionada com menor exposição precoce a esse vírus, tornando as pessoas da idade adulta, inclusive as gestantes, mais suscetíveis à infecção. Nos Estados Unidos, a incidência de hepatite A em gestantes é de cerca de 1/1000. O risco para o feto é pequeno, presumivelmente devido ao curto período virêmico e a ausência de contaminação fecal durante o parto. Porém, em gestantes gravemente doentes e no terceiro trimestre, pode haver risco de parto prematuro. Clinicamente, na maioria dos casos as pacientes são sintomáticas com quadro semelhantes a mulheres não grávidas. O diagnóstico é feito pela pesquisa positiva do anti-VHA IgM (SILVA, 2003, p. 247).

A hepatite B é responsável por 350 milhões de portadores crônicos no mundo e de 500.000 a 1 milhão de óbitos anuais devido a doenças relacionadas a este vírus. Cerca de 200 mil novos casos de infecções ocorrem anualmente nos Estados Unidos, sendo a Amazônia considerada zona de média e alta endemicidade, existindo, dessa forma, um maior risco de hepatite B em gestantes desta área. A prevalência da hepatite B no Brasil é de 5 a 15% na região amazônica, onde apresenta valores elevados (ALTER, 1993 p. 17-19; GONÇALES JUNIOR, 2002, p. 305).

Nas gestantes que adquirem a hepatite aguda B, não há aumento da mortalidade ou teratogenicidade, logo, não é necessário a interrupção da gravidez. A transmissão vertical deste vírus vai depender do momento que a infecção se instalou: se adquirida no primeiro ou segundo trimestre, o vírus é raramente transmitido ao feto. Caso a infecção ocorra no terceiro trimestre, principalmente próximo ao parto, a transmissão vertical pode aumentar caso não se tomem as medidas preventivas. Logo, a transmissão do VHB perinatal, provavelmente ocorre durante o parto ou logo após o nascimento, quando o sangue materno entra em contato com a circulação de recém-nascido ou com a ingestão inadvertida de sangue por ele. A transmissão materno-fetal esta fortemente relacionada com o perfil do VHB presente na mãe. Mães HBsAg e HBeAg positivas representam risco de 90% de transmitir esta infecção para seus recém-nascidos, enquanto que, mães HBsAg positivas e anti-HBe positivas representam índices de 17% de transmissão (SILVA, 2003, p. 247; CLEMENTE, 2003, p. 116; RUIZ et al., 2003, p. 155-165).

A pesquisa dos marcadores sorológicos na hepatite B é importante no seu diagnóstico. O HBsAg aparece no sangue cerca de seis semanas após a infecção e, em geral, desaparece três meses após hepatite clínica. Sua persistência por mais de seis meses indica estado de portador crônico. O anti-HBs surge tardiamente, cerca de três meses após o início dos sintomas, e persiste em longo prazo. Raramente, os níveis de anti-HBs são elevados e 10-15% dos pacientes com hepatite B aguda nunca desenvolvem anticorpos. O surgimento do anti-HBs, habitualmente, indica recuperação e imunidade. O HBeAg indica replicação viral persistente e infectividade, sendo presente, transitoriamente, durante a fase aguda e pode persistir por um período mais curto que o HBsAg. A persistência por mais de dez semanas sugere fortemente cronificação. O surgimento o anti-HBe indica baixo risco de infectividade e é uma forte evidência de que a recuperação do paciente será plena. Títulos elevados de anti-

HBc IgM confirmam hepatite B viral aguda, podendo ser detectado depois da negatificação do HBsAg (BENSABATH et al., 1997, p. 331-333).

A profilaxia da transmissão para o recém-nascido da hepatite B é realizada através da administração de gama globulina hiperimune para hepatite B, por via intramuscular e da vacina contra o VHB por via intramuscular nas primeiras 48 horas de vida. Atualmente, tem sido recomendada a vacinação universal de todos os recém-nascidos independentemente da sorologia materna. O esquema deve ser completado com mais duas doses de vacina, 30 e 180 dias após a 1ª dose (BRASIL, 2004).

A infecção pelo VHC é endêmica em grande parte do mundo, acometendo aproximadamente 3% da população mundial. Cerca de 75% dos indivíduos infectados evoluem para hepatite crônica e 25% soroconvertem espontaneamente (CLEMENTE, 2003, p. 120).

Na maioria das vezes, a infecção pelo VHC é assintomática. A suspeita da infecção raramente se baseia no quadro clínico e geralmente ocorre pelos resultados de testes hepáticos alterados (ALT, AST, plaquetas). Assim, diante da suspeita clínica ou laboratorial de hepatite C, deve-se confirmar a hipótese diagnóstica e determinar a etiologia, através da dosagem dos anticorpos contra a hepatite C (anti-VHC). As técnicas usadas para a detecção do anti-VHC consistem em: testes imunoenzimáticos (EIA) e os testes que usam as técnicas de Recombinant Immunoblot Assay (RIBA) ou Line Immuno Assay (LIA). Na prática, o RIBA é utilizado para confirmar os testes anti-VHC positivos de populações de baixa prevalência para VHC, como doadores de sangue e pacientes com aminotransferases normais sem fator de risco para hepatite C. Quando a probabilidade do indivíduo estar infectado pelo VHC for elevada, o anti-VHC (EIA) tem valor preditivo positivo acima 90%. Após a positividade para a presença do anticorpo contra VHC, a confirmação da infecção se dá pela presença do RNA-VHC pelo método de PCR, que possui elevada acurácia a presença do VHC (SILVA e GRANATO, 2003, p. 70-75).

A transmissão materno-infantil do VHC é de aproximadamente 5%, porém, quando a mãe é co-infectada com o HIV (Human Immunodeficiency Virus), há um aumento da transmissão do vírus para o feto (ZANETTI et al., 1999, p. 96; FISCHLER et al., 1996, p. 353; SALLERAS et al., 1997, p. 164).

Essa transmissão mãe-filho é observada somente quando se detecta o RNA-VHC, principalmente em altos níveis (acima de 10^6 cópias por mL). Não há tratamento preventivo da infecção pelo VHC uma vez que não há imunoglobulinas específicas e isentas de risco ou de vacinas (SILVA, 2003, p. 248).

A infecção pelo VHD tem uma distribuição geográfica heterogênea, calculando-se que aproximadamente 20 milhões de pessoas estejam infectadas entre os 400 milhões de portadores do VHB no mundo. No Brasil, a prevalência é elevada na Amazônia Ocidental, e já existem relatos de casos na Amazônia Oriental, reportando os aspectos de epidemiologia clínica, sorológica e molecular (FONSECA, 2002, p. 326; MÓIA et al., 2003, p. 74).

A infecção pelo VHD pode ocorrer por dois mecanismos: a co-infecção, quando o indivíduo adquire o VHB e VHD de forma simultânea e a superinfecção, em que o mesmo é portador de hepatite B e, posteriormente, é infectado pelo VHD (FONSECA et al., 2003, p. 224).

A hepatite delta aguda é diagnosticada pela presença de anti-VHD IgM séricos (anti-delta). A co-infecção é diagnosticada de anti-VHD IgM associado a presença de anti-HBc IgM. Esses marcadores surgem em uma semana e o anti-VHD IgM pode desaparecer em cinco a seis semanas, porém pode persistir por até doze semanas. Quando o anti-VHD IgM desaparece, já se detecta o anti-VHD IgG, contudo pode haver um período de janela imunológica entre o desaparecimento do primeiro e a detecção do segundo marcador. A resolução da infecção ocorre quando desaparece o anti-VHD IgM, enquanto que sua persistência indica cronicidade. A superinfecção pelo VHD é caracterizada pela presença inicial de anti-VHD IgM, em geral ao mesmo tempo em que o anti-VHD IgG, sendo que há persistência dos dois anticorpos. Esses pacientes não tem, normalmente, anti-HBc IgM, mas podem apresentar títulos baixos deste anticorpo. Os portadores crônicos de VHD com hepatite crônica e cirrose ativa têm, em geral, anti-VHD IgM positivos. A presença do VHD-RNA, no soro e fígado, pode ser confirmada por PCR nos pacientes com infecção aguda ou crônica pelo VHD (FONSECA et al., 2003, p. 225-228).

Na co-infecção, a hepatite delta é, geralmente, autolimitada, pois a viremia do VHB é transitória. Assim, nesses casos o prognóstico é bom. Já na superinfecção, a crise aguda pode ser grave e, até mesmo, fulminante (FONSECA et al., 2003, p. 224).

O potencial de transmissão perinatal do VHD somente ocorre em associação com hepatite B, porém isso é raro e pode ser prevenido com imunização contra a hepatite B (SILVA, 2003, p. 248).

A hepatite pelo vírus VHE ocorre em áreas endêmicas em países em desenvolvimento. No Brasil, ainda não foi documentada epidemia por este patógeno. A transmissão do VHE ocorre principalmente por via fecal-oral, podendo também ser transmitida por via parenteral e vertical, afetando preferencialmente adultos jovens (LOPES NETO e SETTE JUNIOR, 2002 p. 334-336).

Geralmente, a hepatite E assemelha-se a hepatite A e adquire uma evolução auto limitada. O quadro clínico instala-se de forma abrupta, sendo que a maioria dos casos evolui para formas ictericas, não havendo cronificação e sem manifestações extra-hepáticas. O diagnóstico sorológico é realizado pela pesquisa de anticorpos IgM e IgG anti-VHE medidos pelo teste de ELISA. O anti-VHE IgM pode ser detectado de 10 a 12 dias da doença aguda e desaparecerá, em grande parte dos casos, com seis meses, enquanto que o anti-VHE IgG surge cerca de 10 a 12 dias da doença, permanecendo positiva por longo período. A viremia é transitória e a PCR para o HEV é, em geral, negativa em três semanas (SILVA, 2003, p. 230-231; SILVA e GRANATO, 2003, p. 76-78).

Quando ocorre em gestantes, a infecção pelo VHE assume grande importância, particularmente no terceiro trimestre, pois nesta fase pode levar quadros de hepatite fulminante, com mortalidade de até 20% . A transmissão vertical para o recém-nascido já foi demonstrada, porém os dados são escassos. A ocorrência de abortos e morte intra-uterina são comuns em gestantes em qualquer trimestre da gravidez (SILVA, 2003, p. 248; HAY, 2000, p. 205-215).

Seja qual for a etiologia da hepatite viral aguda, o quadro clínico poderá ser assintomático, ou se apresentar de forma clássica de hepatite. Em ambos os casos a gestante deverá ser acompanhada, sobretudo para que se estabeleça um diagnóstico precoce. As medidas terapêuticas são semelhantes as adotadas para as não grávidas: repouso, dieta balanceada, sintomáticos e medidas profiláticas em relação à transmissão vertical da infecção quando for possível (SILVA e FERRAZ, 2001, p. 271).

Entre as hepatites não-virais, destacam-se as hepatites transinfecciosas, que podem ser causadas por uma grande variedade de doenças infecto-contagiosas, levando a anormalidades na função ou estrutura hepática. Entre as patologias que podem desencadear alterações nos teste hepáticos ou até mesmo provocar quadro clínico semelhante ao das hepatites virais, temos: as bacterioses (abscesso piogênico, salmonelose, brucelose, actinomicose, norcadiose, tularemia, legionelose, melioidose, peri-hepatite por *Clamidia trachomatis* e *Neisseria gonorrhoeae* e doença da arranhadura do gato), micobacterioses (tuberculose pulmonar e hanseníase), espiroquetoses (sífilis e leptospirose), riquetsioses (febre Q e febre do mediterrâneo), micoses (candidíase, criptococose, histoplasmose, blastomicose, aspergilose, coccidiomicose, zigomicose), doenças oportunistas na AIDS, sepse, infecções do trato urinário, malária, calazar e entre outras inúmeras infecções (CARRILHO et al., 2001, p. 321-354).

2.3.1.2. Hepatopatias induzidas por drogas

Inúmeras drogas podem provocar lesão hepática por meio de mecanismos de toxicidade intrínseca ou idiossincrásica. Cerca de 1 a 2% das alterações hepáticas durante a gravidez são devidas às hepatopatias induzidas por drogas. O mecanismo envolvido em grande parte dos casos, é o da hipersensibilidade (SILVA e FERRAZ, 2001, p. 274).

A manifestação clínica mais comum no envolvimento do fígado por drogas é a hepatite aguda. Cerca de 10%, dentre todas as etiologias de hepatite aguda, são de causa medicamentosa. A apresentação varia desde a forma assintomática ou oligosintomática a quadros graves de icterícia associados a náuseas, vômitos e dor abdominal. A evolução para hepatite fulminante não é incomum. Algumas drogas com mecanismo de ação imuno-alérgico podem induzir reações típicas de hipersensibilidade em cerca de 25% dos pacientes, podendo-se observar febre, erupção cutânea, eosinofilia e linfadenopatia (BITTENCOURT et al., 2001, p. 431-432).

O diagnóstico da hepatite medicamentosa deve ser sempre considerado na presença de lesão hepática aguda em pacientes utilizando quaisquer medicamentos. Há maior risco de lesão em indivíduos de sexo feminino, com idade avançada, no curso de gravidez, com doença hepática associada e nos usuários de drogas hepatotóxicas ou indutoras do sistema enzimático microssomal (BITTENCOURT et al., 2001, p. 431-432).

Dentre as classes de drogas que levam a hepatite aguda há os anestésicos voláteis, os analgésicos, os antiinflamatórios não-hormonais (AINES), medicamento cardiovasculares, tuberculostáticos, antiproteases e os análogos de nucleotídeos (BITTENCOURT et al., 2001, p. 432).

A hepatite crônica ativa (HCA) e a cirrose hepática de etiologia medicamentosa são raras, representando somente 2% dos casos de hepatopatias crônicas. Algumas drogas como a metildopa, nitrofurantoína, metotrexate, iproniazida, oxifenisatina, clometacina, amiodarona e o ácido tienílico são mais freqüentemente associados à doença hepática crônica. A probabilidade de evolução para cirrose hepática está relacionada, nesses casos, ao uso prolongado da medicação superior a seis meses. O mecanismo de lesão provavelmente é secundário à necrose hepatocelular persistente pela ação da droga e de seus metabólitos, principalmente por mecanismos imunoalérgicos. A HCA e a cirrose hepática de etiologia medicamentosa são mais freqüentes nos pacientes idosos e do sexo feminino, associando-se geralmente a fenômenos de auto-imunidade. As manifestações clínicas são variadas, não diferindo muito de outras hepatopatias crônicas (BITTENCOURT et al., 2001, p. 434).

A colestase intra-hepática medicamentosa pode ser decorrente de distúrbios nos mecanismos de secreção biliar do hepatócito (colestase “pura” sem inflamação) ou de alterações inflamatórias dos espaços portais, envolvendo os ductulos (colangiólite) ou os ductos biliares maiores (colangite) (BITTENCOURT et al., 2001, p. 435).

A colestase intra-hepática “pura” está associada ao uso de contraceptivos hormonais orais e anabolizantes, caracterizando-se por apresentar curso assintomático com alterações discretas de fosfatase alcalina e aumento discreto das enzimas hepatocelulares. O quadro clínico pode evoluir com prurido, fraqueza, náuseas, vômitos, sendo a icterícia um sintoma infreqüente. Essas alterações clínicas e laboratoriais desaparecem, em geral, após um a três meses de interrupção da droga, não deixando seqüelas. Raramente, estas drogas podem provocar hepatite aguda de padrão colestático, sendo que o risco aumenta em pacientes com antecedentes prévios e história familiar de colestase. A recorrência é freqüente após a introdução deste medicamento (BITTENCOURT et al., 2001, p. 435-436).

As colestases intra-hepáticas agudas associadas a colangite e a colangiólite, freqüentemente, coexistem tendo como principais drogas associadas: clorpromazina, amoxicilina, ácido clavulânico, hipoglicemiantes orais, alouporinol, fenitoína, eritromicina e

ampicilina. As manifestações clínicas compreendem: episódios semelhantes a cólica biliar aguda, febre, calafrios, icterícia e reações de hipersensibilidade. O padrão bioquímico é o colestático, com níveis discretamente elevados ou normais de ALT e AST. A interrupção da droga geralmente é precedida do desaparecimento dos sintomas em uma a quatro semanas. A persistência dessas alterações por um período superior a seis meses ou alterações de fosfatase alcalina e GGT por mais de um ano após o tratamento indica evolução para colestase intra-hepática crônica associada a síndrome ducpênica, que consiste na destruição e desaparecimento progressivo dos ductos biliares intra-hepáticos. O quadro clínico é caracterizado por fraqueza, adinamia e sinais e sintomas de colestase. A evolução desses pacientes geralmente é boa com resolução progressiva da doença após meses ou anos (BITTENCOURT et al., 2001, p. 436).

A colangite esclerosante secundária ao uso de drogas, como os quimioterápicos (floxuridina e 5-fluoracil) e formol a 2% em solução salina hipertônica, podem desencadear as mesmas alterações clínicas e laboratoriais e radiológicas da colangite esclerosante primária, que é de etiologia desconhecida. Assim, diagnóstico da colangite esclerosante secundária somente pode ser considerado na exposição a essas drogas (BITTENCOURT et al., 2001, p. 437).

A litíase biliar pode ser induzida pelo uso de contraceptivos orais, clofibratos, octreotideo e ceftriaxone. Essas drogas levam a hipersaturação da bile, alteram a motilidade da vesícula biliar e estão associados à formação da lama biliar. Estas alterações são reversíveis após a retirada da droga (BITTENCOURT et al., 2001, p. 437).

A hepatite granulomatosa de etiologia medicamentosa corresponde de 6 a 30 % dos casos. O mecanismo provável é devido a resposta imunológica de hipersensibilidade tardia induzida pela droga. Os principais agentes farmacológicos associados ao aparecimento dessas lesões são: aloupurinol, BCG, carbamazepina, fenilbutazona, fenitoína, metildopa, penicilina, quinidina e sulfonamidas. Os pacientes apresentam sintomatologia aguda de duas semanas até dois meses após a introdução da medicação, cursando com febre, icterícia e dor abdominal associados a reações de hipersensibilidade. O padrão bioquímico varia de acordo com cada droga, podendo ser “biológico”, hepatocelular ou mais freqüentemente colestático. A retirada da medicação implica na reversão completa do quadro em algumas semanas. A reintrodução posterior da mesma pode provocar recidiva das lesões (BITTENCOURT et al., 2001, p. 437-438).

A esteatose hepática é o acúmulo de gordura intracitoplasmático nos hepatócitos, sendo subdividida em macrovesicular e microvesicular. A esteatose macrovesicular é raramente sintomática, constituindo, na maioria das vezes um achado ultrassonográfico. É uma das causas mais freqüentes de elevação assintomática de ALT, AST e GGT. As drogas mais freqüentes associadas a esse tipo de lesão são: glicocorticóides, L-aspariginase e o metotrexate. A lesão é reversível após a interrupção do tratamento coma droga. A esteatose microvesicular, embora mais rara, apresenta sintomatologia mais importante. O quadro clínico caracteriza-se por náuseas vômitos e dor abdominal, seguidos, freqüentemente, por hepatite aguda fulminante, que cursa cm hipoglicemia, insuficiência renal, pancreatite e CIVD. As drogas mais comumente responsáveis pelo desenvolvimento dessas lesões são a tetraciclina e ácido valpróico (BITTENCOURT et al., 2001, p. 438-439).

2.3.1.3. Litíase biliar

A litíase biliar, devido às alterações que acontecem na fisiologia biliar na gestante, parece ser exacerbada durante a gravidez. Neste período a motilidade da vesícula biliar está alterada apresentando retardo em seu esvaziamento, levando a estase biliar que constitui um fator etiológico importante na formação dos cálculos. Além das alterações motoras ocorre também modificações na composição da bile com aumento da secreção de colesterol e alteração da razão ácido cólico/queno desoxicólico, o que torna a bile mais litogênica. Os sintomas decorrentes da colelitíase na gravidez não são comuns, sendo as manifestações da doença leve e controlada sem cirurgia. O tratamento conservador para colecistite aguda durante a gravidez é aconselhado pela maioria dos autores, adiando a colecistectomia para o puerpério sempre que possível (SILVA e FERRAZ, 2001, p. 274-275).

2.3.1.4. Síndrome de Budd-Chiari

É um distúrbio raro decorrente da obstrução do fluxo de saída venoso hepático, o qual é geralmente causado por trombose das veias hepáticas principais. Os pacientes apresentam dor abdominal, hepatomegalia lisa e dolorosa, ascite resistente a terapia e icterícia leve (BEERS E BERKOW, 2001, p. 387).

Esta síndrome tem sua incidência aumentada durante a gravidez. Seu quadro clínico deve-se aos baixos níveis de antitrombina III causando um estado de hipercoagulabilidade da gestante (SILVA e FERRAZ, 2001, p. 275).

O seu diagnóstico laboratorial é realizado com a avaliação da função hepática procurando-se definir a repercussão da doença no fígado. Esta deve ser feita pelo teste de capacidade de eliminação da galactose, que fornece um índice dependente do fluxo sanguíneo hepático. Infelizmente, esse teste não é usado em nosso meio, no entanto o teste do verde de indocianina (ICG teste) pode também ser usado como teste quantitativo da função hepática. É importante também da avaliação hematológica a fim de procurar anormalidades nas células da série vermelha, branca e das plaquetas. Devem ser realizadas a análise plasmática da proteína C, S e antitrombina III a fim de investigar patologias que cursam com alteração na coagulação (SOARES, 2001, p. 177).

A obstrução venosa hepática é usualmente evidenciada em achados obtidos na ultrasonografia com Doppler, venografia, tomografia computadorizada ou ressonância magnética. Dentre esses exames, somente a ultrasonografia com Doppler pode ser realizado na gestante (SOARES, 2001, p. 179).

Esta entidade clínica possui alta mortalidade e sua terapêutica é baseada na administração de sintomáticos, fibrinolíticos e anticoagulantes, colocação de prótese para derivação peritônio-jugular e transplante hepático. Na mulher grávida é permitido o tratamento somente o uso de sintomáticos e dos anticoagulantes, devendo estar associado às medidas de suporte (SOARES, 2001, p. 179; SILVA e FERRAZ, 2001, p. 275).

2.3.2. Gravidez complicando a doença hepática

As mulheres hepatopatas geralmente são inférteis, pois possuem ciclos menstruais geralmente anovulatórios ou ainda permanecem em amenorréia. Mesmo assim, há risco de gravidez, sendo necessário prever e planejar possíveis complicações, uma vez que a associação entre gravidez e doença hepática pode resultar em complicações fatais tanto para mãe como para o feto (SILVA e FERRAZ, 2001, p. 275).

2.3.2.1. Hepatites crônicas

Dentro do contexto das hepatites crônicas, as principais causas dividem-se em duas grandes categorias: as hepatites crônicas virais e as não virais. Entre as hepatites crônicas virais, destacam-se as hepatites crônicas B e C (ALVES e GAYOTTO, 2003, p. 89).

O quadro clínico das hepatites crônicas é variável, podendo-se observar desde quadros assintomáticos e oligosintomáticos a formas clínicas exuberantes semelhantes às hepatites agudas. Inicialmente, os sintomas quando presentes são inespecíficos como: fadiga, anorexia, mal-estar, febre baixa. O exame físico pode estar pouco alterado, com presença de icterícia leve, hepatomegalia com fígado pouco endurecido e raramente esplenomegalia. Geralmente, não há sinais de insuficiência hepática e os testes hepáticos encontram-se pouco alterados. Nas formas avançadas, são evidentes sinais sintomas de insuficiência hepática e hipertensão portal, como: ascite, circulação colateral, edema, telangectasia, anemia, desnutrição e sinais de encefalopatia. Nesta fase, os testes hepáticos encontram-se bastante alterados e estão associados a severidade do quadro clínico (BENSABATH, 1997, p. 329-330).

O diagnóstico das hepatites crônicas é fundamentado na persistência das manifestações clínicas e/ou laboratoriais, de forma contínua ou intermitente, por um período superior a seis meses, devendo ser diagnosticado com exame histopatológico pela biópsia hepática (SILVA e GRANATO, 2002, p. 89).

Assim, define-se como hepatite crônica B os casos em que há persistência do HBsAg por mais de 24 semanas após o início infecção. Além da presença do HBsAg, o diagnóstico sorológico das hepatopatias crônicas pelo VHB é confirmado com a detecção do anti-HBc e a ausência do anti-HBc IgM (BENSABATH, 1997, p. 331-333).

Nas hepatopatias crônicas pelo VHC, o diagnóstico sorológico é sugerido com a presença do anti-VHC no soro, sendo confirmado com a detecção do RNA-VHC pela técnica da PCR (SILVA e GRANATO, 2002, p. 70-75).

Sabe-se que os vírus da hepatite B e C são os principais responsáveis pelas hepatites crônicas em gestantes, existindo pouco estudo sobre os resultados da gravidez sobre as mães infectadas pelo VHB. Contudo, parece não haver piora da doença para as mães positivas para o HBsAg. Igualmente, a hepatite crônica C parece exercer pouco efeito sobre a gestação, a não ser quando já existem complicações como a cirrose em fase avançada (SILVA e FERRAZ, 2001, p. 275).

Além das formas crônicas acima, há também a hepatite autoimune (HAI), que é uma doença de etiologia desconhecida, podendo ocasionar uma destruição progressiva do parênquima hepático e freqüentemente levando a cirrose (HENEGHAN et al., 2001, p. 97).

É mais freqüente no sexo feminino, em geral na idade fértil, por isso, pode se manifestar pela primeira vez durante a gravidez ou durante o período pós-parto imediato (KRAWITT, 2006, p.54).

Existem critérios para o estabelecimento do diagnóstico da HAI, que se baseiam em um sistema de escore criado com a finalidade de obter um conjunto de critérios descritivos para casos difíceis ou quando houvesse a necessidade de uma avaliação mais objetiva. Os critérios analisados são: sexo feminino, bioquímica hepática (relação da fosfatase alcalina e AST ou fosfatase alcalina e ALT); níveis séricos de globulinas ou gamaglobulinas ou IgG; autoanticorpos: FAN (fator anti-núcleo), AAML, (anticorpo anti-músculo liso), AAMFR-1 (anticorpo antimicrosomal fígado-rim tipo 1), AAM (anticorpo anti-mitocôndria); marcadores virais (VHA, VHB, VHC, citomegalovírus e Epstein-Baar); história de drogas ; consumo alcoólico; histologia; outras doenças auto-imunes (pessoal ou familiar de primeiro grau); soropositividade para outros auto-anticorpos definidos (p-ANCA, anti-citossol-1, anti-SLA (anticorpo contra antígeno solúvel do fígado), anti-ASGP-R, anti-antígeno de membrana plasmática de hepatócito humano ou glicosfingolípde de membrana plasmática de hepatócitos, anti-sulfatide); marcadores genéticos (HLA DR3, HLA DR4) e resposta terapêutica (ALVAREZ et al., 1999, p. 934; PORTA, 2001, p. 539-541).

Assim, o diagnóstico da HAI é baseado na presença de achados clínicos, laboratoriais e exclusão de outras causas de doença hepática crônica, sendo o critério mais importante a pronta resposta ao tratamento. A gravidade e a possibilidade remota de remissão espontânea da HAI impõem o seu tratamento imediato que tem como objetivo a redução da mortalidade, a regressão da atividade necro-inflamatória e da fibrose hepática, prevenindo a progressão para cirrose. A prednisona isolada, ou associada a azatioprina, é a terapia estabelecida para HAI. É indispensável que, na vigência do tratamento, sejam efetuadas avaliações periódicas com o propósito de documentar a melhora da doença hepática e a tolerância aos medicamentos. Desta forma, o sucesso do tratamento da HAI requer precisão no diagnóstico, instituição de regime terapêutico apropriado, adesão, e individualização da dose dos imunossuppressores de acordo com a resposta (FERREIRA et al., 2003, p. 60).

Nas pacientes que já evoluíram para cirrose, a amenorréia e anovulação são comuns e conseqüentemente a gravidez seria mais rara, porém com as evoluções no tratamento da HAI torna-se bastante comum a coexistência desta doença com a gravidez. Assim, apesar da droga de escolha para o tratamento, a azatioprina, causar teratogenicidades em animais, esta

conseqüência ainda não foi observada em humanos. Desta forma, tratamento clínico durante a gravidez não sofre alterações (HENEGHAN et al., 2001, p. 97).

2.3.2.2. Cirrose e suas complicações

A cirrose é raramente encontrada em mulheres na idade fértil e ainda mais difícil a gravidez neste grupo. O acompanhamento da gravidez é semelhante ao das não grávidas. O risco de sangramento durante a gestação é grande, principalmente no segundo e terceiro trimestres (SILVA e FERRAZ, 2001, p. 276).

Parece que a gravidez não piora a disfunção hepática, mas nessas mulheres a incidência de abortos, partos prematuros e natimortos é bastante elevada (ANDRADE, 1996, p. 1201).

À medida que a gestação avança, o retorno venoso aumenta pelo sistema ázigo decorrente da compressão da veia cava inferior pelo útero gravídico. Assim, essas gestantes com pressão portal elevada deveriam ter um aumento na incidência de hemorragias digestivas por ruptura das varizes esofagianas, contudo esse fato ainda não está provado (ANDRADE, 1996, p. 1201).

A terapia atual para as hemorragias causadas por varizes esofágicas é inicialmente a estabilização hemodinâmica com tratamento endoscópico, seja por ligadura elástica ou escleroterapia das varizes. A escleroterapia é a melhor opção de tratamento tanto para as varizes sangrantes como para a profilaxia desse sangramento. O uso de TIPS (transjugular intrahepatic portosystemic shunt) tem sido uma opção para o tratamento de sangramento varicoso nas cirróticas, mas ainda não se sabe sua eficácia durante a gravidez, possuindo uma contra-indicação relativa para seu uso, pois é aplicado sobre o abdômen uma grande carga de radiação (SILVA e FERRAZ, 2001, p. 276).

Uma outra complicação da cirrose é a ascite, que, apesar de haver uma tendência da grávida em acumular líquidos, não é tão freqüente, além de haver no 3º trimestre uma proteção devido ao aumento na pressão intra-abdominal. Há ainda a encefalopatia, que no cirrótico, é desencadeada pelo uso de sedativos, hemorragia gastrointestinal, infecção, constipação ou uso de diuréticos. Para seu tratamento, pode-se usar a neomicina ou a lactulose, visando a reduzir a absorção dos compostos nitrogenados, além de identificar a causa da descompensação (SILVA e FERRAZ, 2001, p. 276).

2.3.2.3. Cirrose biliar primária

A cirrose biliar primária (CBP) é caracterizada pela colestase crônica e destruição progressiva dos ductos biliares intra-hepáticos. Atingem, principalmente, pacientes do sexo feminino, de meia-idade, na menopausa. Há poucos relatos durante a gravidez, mas sabe-se que há um aumento na morbidade e mortalidade fetal (SILVA e FERRAZ, 2001, p. 277).

Os achados laboratoriais da CBP incluem elevações da fosfatase alcalina e GGT bem maior que aumento das aminotransferases, elevação das bilirrubinas, a albumina sérica está normal na fase inicial, aumento das globulinas e presença de anticorpos antimitocondriais. A ultra-sonografia e a colangiopancreatografia retrógrada endoscópica (CPRE) podem ser necessárias para o diagnóstico (BEERS E BERKOW, 2001, p. 369).

Não há nenhuma terapia específica. O prurido pode ser controlado com a colestiramina. A esteatorréia pode requerer suplemento de cálcio e vitaminas A, D e K e ácido ursodesoxicólico. A CBP é uma das melhores indicações para o transplante hepático (BEERS E BERKOW, p. 369).

2.3.2.4. Doença de Wilson

É uma doença de caráter familiar, autossômica recessiva em que há acúmulo excessivo de cobre nos tecidos, que ocorre principalmente no fígado e núcleos da base do cérebro (putâmen e caudado). É mais freqüente em paciente em idade fértil e tem a capacidade de permitir gestações normais (SILVA e FERRAZ, 2001, p. 277).

Deve-se suspeitar da doença de Wilson em todo indivíduo com idade entre 3 e 40 anos com doença hepática, neurológica ou psiquiátrica de causa desconhecida, sobretudo, se existir história familiar ou de hemólise. O diagnóstico da síndrome é estabelecido com base na pesquisa dos anéis de Kayser-Fleisher e nas dosagens de ceruloplasmina sérica, do cobre sérico total e livre, do cobre urinário de 24 horas e do cobre hepático. Outros exames a serem considerados são os teste com o cobre radioativo, o estudo ultra-estrutural dos hepatócitos e os testes genéticos. Havendo suspeita de doença de Wilson, a presença dos anéis de Kayser-Fleisher associada a uma ceruloplasmina baixa é suficiente para definir o diagnóstico da síndrome (ANDRADE, 2001, p. 157-158).

O tratamento da gestante pode ser feito com penicilamina mesmo durante a gravidez. Em paciente com intolerância a esta droga pode-se substituir por trianteno ou zinco. Apesar do tratamento contínuo esta doença é sempre fatal, geralmente antes dos 30 anos (BEERS E BERKOW, 2001. p. 57).

2.3.2.5. Tumores do fígado

Durante a gravidez vários tumores de fígado já foram relatados: hiperplasia nodular focal, adenomas, hepatocarcinomas e colangiocarcinomas. Os adenomas são os mais comuns e devido à ação estrogênica aumentam de tamanho durante a gravidez, podendo romper-se. A hiperplasia nodular focal é uma doença benigna que pode aumentar de tamanho no período gestacional (SILVA e FERRAZ, 2001, p. 278).

3. CASUÍSTICA E MÉTODOS

3.1. CASUÍSTICA

A população do estudo foi composta de mulheres grávidas, em qualquer idade gestacional, internadas na enfermaria de Gestação de Alto Risco do HFSCMPA, no período de março de 2005 a fevereiro de 2006.

3.1.1. Critérios de inclusão

As pacientes foram selecionadas caso apresentassem as seguintes alterações laboratoriais: GGT > 50 UI/L ou AST/ALT > 40 UI/L ou Bilirrubina total (BT) > 2,5 mg/dL.

3.1.2. Critérios de exclusão

Foram excluídas do trabalho as pacientes que:

- Não concordaram em participar da pesquisa e assinar o termo de consentimento livre e esclarecido;
- Internaram-se no período puerperal;
- Não possibilidade em dar seguimento, por evasão ou por não coleta dos exames laboratoriais de triagem.

3.2. MÉTODOS

3.2.1. Desenho do estudo

O presente estudo foi prospectivo longitudinal.

3.2.2. Procedimentos metodológicos

O estudo foi realizado com visitas diárias na enfermaria de alto risco, realizando exame clínico e laboratorial, solicitando os exames de GGT, AST, ALT e BT em todas as gestantes que forem admitidas, sendo preenchida a ficha de protocolo específico (ANEXO A).

As pacientes que preencheram os critérios de inclusão, tiveram ampliadas sua investigação clínica com:

- Ultrassonografia abdominal e obstétrica;

- Exames laboratoriais: hematológicos, bioquímicos (TAP, TP, INR, proteínas totais e frações, uréia e creatinina, desidrogenase láctica (DHL), ácido úrico e glicemia), urina rotina (EAS) e parasitológico das fezes (PPF). Caso necessário, complementado por hemoculturas e uroculturas;

- Exames sorológicos: anti-VHA IgM, HBsAg, anti-HBc IgM e total, anti-HBs, anti-VHC.

Nos casos de HBsAg positivo, pesquisou-se o HBeAg, anti-HBe e o anti-HD. Caso anti-VHC positivo, pesquisou-se o RNA-VHC por PCR. O anti-HEV IgM foi pesquisado nos casos sem conclusão diagnóstica.

Após a investigação inicial, as pacientes foram diagnosticadas conforme os critérios abaixo:

Grupo 1: Doenças hepáticas próprias da gestação:

a) Esteatose Aguda da Gravidez: seis ou mais dos seguintes aspectos na ausência de outra explicação: vômito, dor abdominal, polidipsia, poliúria, encefalopatia, bilirrubina elevada, hipoglicemia, ácido úrico elevado, leucocitose, ascite ou esteatose hepática ao USA, transaminases elevadas, hiperamoniemia, insuficiência renal, coagulopatia, esteatose microvesicular na biópsia hepática.

b) Síndrome HELLP: a) Forma completa: AST > 70 UI/L, plaquetas < 100.000 /mm, hemólise com DHL > 600 UI/L; b) Forma Parcial: AST > 40 UI/L, plaquetas, 150.000 / mm, hemólise ausente ou presente.

c) Colestase Gravídica: prurido, transaminases e/ou bilirrubinas elevadas no segundo ou terceiro trimestre.

d) Pré-eclâmpsia com disfunção hepática: transaminases ou bilirrubinas elevadas na presença de hipertensão, proteinúria e edema após 20 semanas de gestação.

e) Hiperêmese gravídica com disfunção hepática: transaminases ou bilirrubinas elevadas na presença de vômitos persistentes por mais de uma semana durante primeiro ou segundo trimestre gestacional.

Grupo 2: Doenças Hepáticas não relacionadas com a gestação:

a) Hepatite Virais: clínica e resultado laboratorial:

a.1) Agudas: transaminases > 10 vezes o limite superior da normalidade. Hepatite A: anti-VHA IgM positivo; Hepatite E: anti-HEV IgM; Hepatite B: anti-HBc IgM positivo; Hepatite C: VHC-RNA por PCR positivo.

a.2) Crônicas: transaminases normais ou moderadamente elevadas. Hepatite B: HBsAg e anti-HBc positivos, anti-HBs negativo (replicante HBeAg positivo; não replicante HBeAg negativo); Hepatite Delta: HBsAg e anti-VHD positivos; Hepatite C: VHC-RNA por PCR positivo.

b) Hepatite não viral (tóxica, alcoólica, auto-imune): elevação de enzimas hepáticas e/ou bilirrubinas na ausência de marcadores virais positivos e sem critério diagnóstico das doenças hepáticas próprias da gravidez.

c) Colecistite litiásica.

d) Outras: doenças infecciosas e parasitárias, doenças hemorrágicas.

Os exames laboratoriais (hematológicos, bioquímicos, urinários e culturas) e ultrassonográficos foram realizados no HFSCMPA.

Os exames sorológicos e de biologia molecular para as hepatites virais foram realizados no laboratório da seção de hepatites do Instituto Evandro Chagas (IEC). O sangue para tais exames foi coletado por técnicos do laboratório do HFSCMPA, estocados a -4°C e encaminhados ao IEC.

O sangue de cada paciente foi coletado em tubos a vácuo, não contendo anticoagulante. Após retração do coágulo em temperatura ambiente, foi centrifugado a 1500 g por 20 minutos. O soro foi dividido em duas alíquotas. Uma foi utilizada para os testes imunológicos e a outra será mantida sob refrigeração (-70 °C), imediatamente, após o

processo de separação do soro e, descongelada somente para ser utilizada nos testes moleculares.

Os testes imunológicos para as hepatites A, B, C e E foram realizados por métodos imunoenzimáticos (ELISA), com kits comerciais.

Para detecção do anti-VHC, foram utilizados kits do laboratório Ortho[®] (ORTHO[™] VHC 3.0 ELISA Test System), que consistem na pesquisa qualitativa deste anticorpo, que tem como fase sólida, microplacas revestidas com antígenos recombinantes do vírus da hepatite C. Nos casos de positividade para o anti-VHC, foi realizado o PCR RNA do VHC qualitativo através do método de Amplicor (Roche[®]).

Em todos os testes sorológicos foram obedecidas as recomendações do fabricante. Os resultados foram considerados indeterminados (zona cinza) quando a densidade óptica ficar 20% acima ou abaixo do valor de corte, para o imunoensaio enzimático (EIA) e imunoensaio enzimático de micropartículas (MEIA).

3.2.3. Procedimentos estatísticos

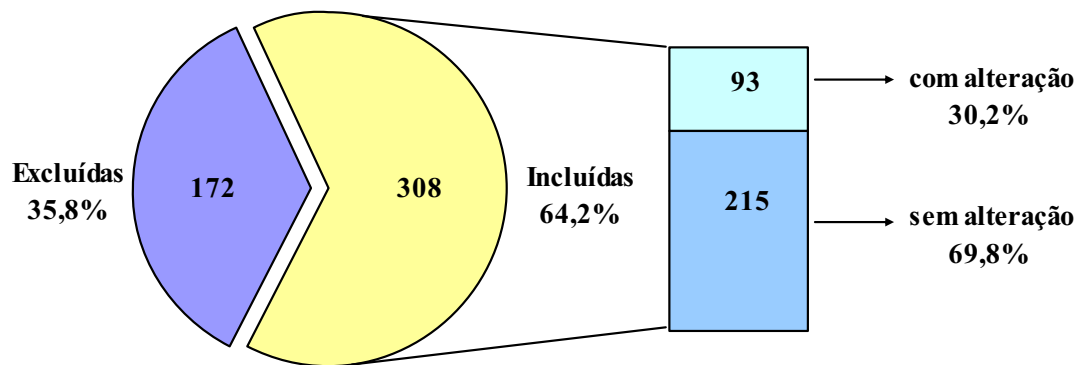
As análises estatísticas dos dados foram efetuadas utilizando-se o Programa de Computador EPI.INFO 6.04d e o Bioestat 4.0, com auxílio dos testes do Qui-quadrado, Teste t (Student), Teste de Kolmogorov-Smirnov e Teste ANOVA, sendo determinado em 5% ($p < 0,05$) o índice de rejeição da hipótese da nulidade.

3.2.4. Aspectos éticos

O presente estudo obedeceu às normas éticas de pesquisa em seres humanos conforme a resolução 196/96 do MS/CNS, obtendo aprovação do Comitê de Ética e Pesquisa (CEP) do Hospital Universitário João de Barros Barreto (HUJBB) em 24 de março de 2005 (ANEXO B).

4. RESULTADOS

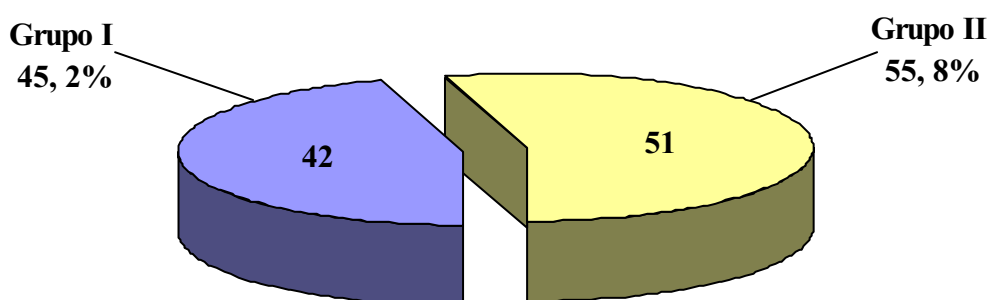
No período de março de 2005 a fevereiro de 2006, foram avaliadas 480 pacientes. Destas, 308 (64,2%) obedeceram aos critérios de inclusão para o estudo, sendo que 215 (69,8%) gestantes não apresentavam alteração dos testes hepáticos de triagem enquanto 93 (30,2%) possuíam testes fora da normalidade (Figura 1).



Fonte: Pesquisa

Figura 1 - Distribuição das pacientes internadas na enfermaria de alto risco do HFSCMPA, no período de março de 2005 a fevereiro de 2006.

Das 93 pacientes com alteração bioquímica, 42 (45,2%) puderam ser alocadas no grupo I, ou seja, com diagnóstico de patologias próprias da gravidez, enquanto que 51 (54,8%) eram do grupo II, portadoras de patologias não relacionadas com a gestação (Figura 2).



Fonte: Pesquisa

Figura 2 - Distribuição das gestantes com alteração hepática conforme os grupos I e II, internadas na enfermaria de alto risco do HFSCMPA.

As médias de idade dos grupos com e sem alteração da bioquímica hepática foram semelhantes, predominando adulto jovem (Tabela 1).

Tabela 1 - Média de idade das gestantes internadas na enfermaria de gestação de alto risco do HFSCMPA, no período de março de 2005 a fevereiro de 2006.

Grupos	Gestantes sem alteração dos testes hepáticos	Gestantes com alteração dos testes hepáticos
N (%)	215 (69,8)	93 (30,2)
Idade média \pm DP (amplitude)	25,19 \pm 6,92 (13 – 48)	24,19 \pm 6,75 (13 – 41)

*DP: desvio padrão

Fonte: Pesquisa

Analisando a média de idade (Tabela 2) dos grupos I e II, não houve significância estatística, com $p > 0,05$.

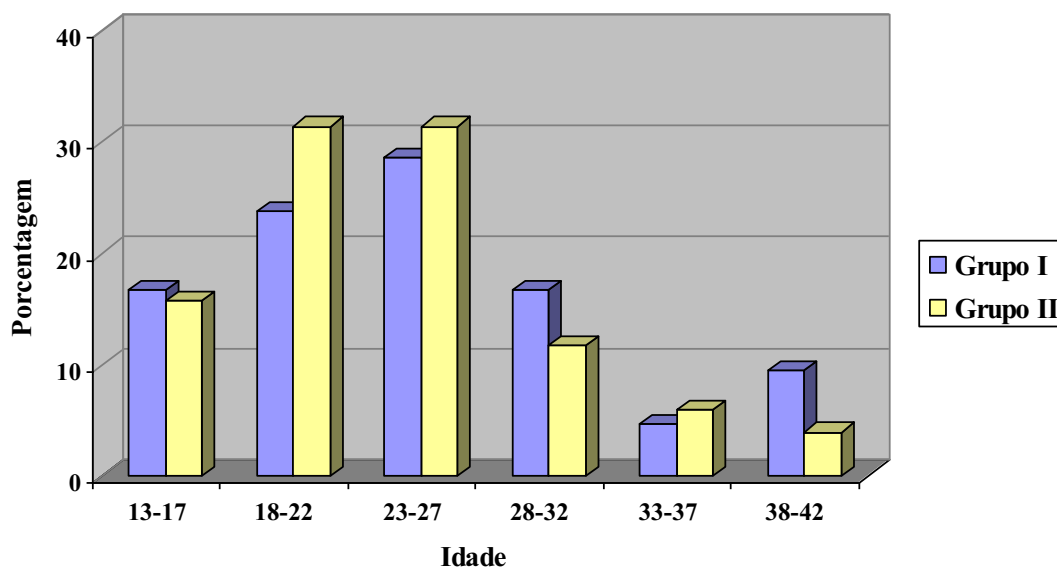
Tabela 2 - Média de idade das pacientes pertencentes aos grupos I e II, internadas na enfermaria de gestação de alto risco do HFSCMPA.

Grupos	Grupo I	Grupo II
N (%)	42 (45,2)	51 (54,8)
Idade média \pm DP (amplitude)	24,6 \pm 7,3 (13 – 41)	23,8 \pm 6,3 (13 – 41)

DP: desvio padrão

Fonte: Pesquisa

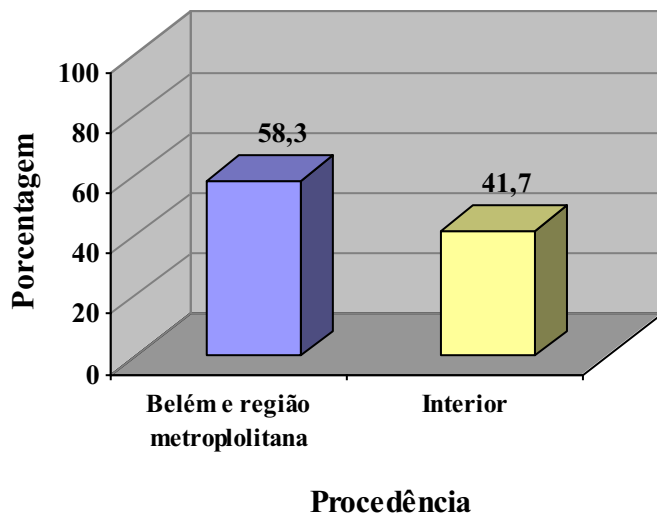
Com relação à faixa etária das gestantes (Figura 3), no grupo I, predominou pacientes entre 23-27 anos, com 28,65% (12/42), e no grupo II, observou-se a mesma freqüência nas faixas entre 18-22 e 23-27 anos, com 31,4% (16/51).



Fonte: Pesquisa

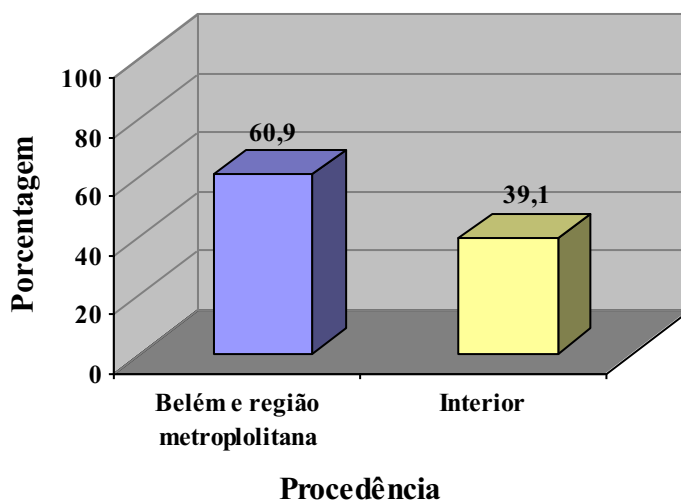
Figura 3 - Faixa etária das pacientes dos grupos I e II, internadas na enfermaria de alto risco do HFSCMPA.

Quanto à procedência, houve predomínio de Belém e região metropolitana em ambos os grupos, com 58,3 % e 60,9 %, respectivamente (Figuras 4 e 5).



Fonte: Pesquisa

Figura 4 - Procedência das pacientes do grupo I, internadas na enfermaria de alto risco do HFSCMPA.



Fonte: Pesquisa

Figura 5 - Procedência das pacientes do grupo II, internadas na enfermaria de alto risco do HFSCMPA.

Dentro do grupo I, a patologia mais freqüente foi a DHEG, encontrada em 71,4 % (30/42) dos casos, dividida em pré-eclâmpsia, eclâmpsia e síndrome HELLP (Tabela 3). Além de casos de CG e hiperêmese gravídica, também foram encontrados outros diagnósticos distribuídos em três casos de gestação múltipla, dois de restrição de crescimento intra-uterino, um de polidrâmnio, um de hidropsia fetal e um de má-formação fetal associado ao polidrâmnio.

Tabela 3 - Diagnóstico clínico das pacientes do grupo I, internadas na enfermaria de gestação de alto risco do HFSCMPA.

Patologias	N	%
Pré-eclâmpsia	18	42,8
Eclampsia	7	16,7
Síndrome HELLP	5	11,9
Colestase gravídica	2	4,8
Hiperêmese gravídica	2	4,8
Outras	8	19,0
Total	42	100

Fonte: Pesquisa

No grupo II, a maioria das patologias se relacionavam às doenças infecto- parasitárias, com 58,8% (30/51) e os 41,2% (21/51) restantes apresentavam uma grande diversidade de outros diagnósticos, conforme demonstrado nas tabelas 4, 5 e 6.

Tabela 4 - Diagnósticos das pacientes do grupo II, internadas na enfermaria de gestação de alto risco do HFSCMPA.

Patologias	N	%
Doenças infecto-parasitárias	30	58,8
Outras	21	41,2
Total	51	100

Fonte: Pesquisa

Tabela 5 - Doenças infecto-parasitárias diagnosticadas nas pacientes do grupo II, internadas na enfermaria de gestação de alto risco do HFSCMPA.

Patologias	N	%
Infecção trato urinário (ITU)	10	33,3
Malária	5	16,7
Tuberculose pulmonar	3	10
Pneumonia e pielonefrite	3	10
Pneumonia	2	6,7
Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (Sida)	2	6,7
Hepatite aguda	2	6,7
Hepatite aguda A	1	3,3
Calazar	1	3,3
Sepse	1	3,3
Total	30	100

Fonte: Pesquisa

Não houve nenhum caso de hepatite B, C e D. Encontrou-se um prevalência de 3,3% de anti-HBc e anti-HBs positivos, de 15% de imunidade vacinal (anti-HBs positivo isolado) e 81,6% eram suscetíveis para hepatite B. Em dois casos, houve positividade do anticorpo anti-HEV. Todavia, o diagnóstico final revelou em um caso o quadro de pré-eclâmpsia e no outro, hepatite medicamentosa por tuberculostáticos.

Tabela 6 - Diagnóstico das outras patologias das pacientes do grupo II, internadas na enfermaria de gestação de alto risco do HFSCMPA.

Patologias	N	%
Hepatite medicamentosa	8	38,0
Cardiopatía	3	14,2
Anemia hemolítica	2	9,4
Acidente por arraia	1	4,8
Colecistite litiásica	1	4,8
Diabetes mellitus tipo 2	1	4,8
Glomerulopatia	1	4,8
Hipotireoidismo	1	4,8
Lúpus eritematoso sistêmico	1	4,8
Síndrome ictérica	1	4,8
Neoplasia cerebral	1	4,8
Total	21	100

Fonte: Pesquisa

Com relação a idade gestacional, dividida em trimestres, a maioria das pacientes se encontravam no terceiro trimestre, com 85,7 % (36/42) e 77,8 % (40/51) nos grupos I e II, respectivamente (Tabela 7).

Tabela 7 - Correlação da idade gestacional com a ocorrência das patologias nos grupos I e II, das pacientes internadas na enfermaria de gestação de alto risco do HFSCMPA.

Trimestre	Grupo I N (%)	Grupo II N (%)
1º Trimestre (%) (0 - 12 semanas)	2 (3,6)	0
2º Trimestre (%) (13 - 24 semanas)	4 (10,7)	11 (22,2)
3º Trimestre (%) (acima de 24 semanas)	36 (85,7)	40 (77,8)
Total (%)	42 (100)	51 (100)

$p > 0,05$ Teste t

Fonte: Pesquisa

Quanto aos testes hepáticos de triagem (Tabela 8), observou-se que houve significância estatística ($p < 0,05$) nos testes das bilirrubinas total e direta, tendo valores maiores no grupo II, e não havendo a mesma significância na dosagem das aminotransferases e a GGT ($p > 0,05$).

Em ambos os grupos, quase a totalidade das pacientes receberam alta melhorada ($p > 0,05$), exceto por um óbito ocorrido por hepatite medicamentosa associada à insuficiência hepática e sepse no grupo II (Tabela 9).

Tabela 8 - Valores médios dos testes bioquímicos hepáticos das pacientes dos grupos I e II, internadas na enfermaria de gestação de alto risco do HFSCMPA.

Testes hepáticos	Grupo I	Grupo II	Valor p^{**}
AST \pm DP (16-40 IU/L) *	98 \pm 125	96 \pm 118	0,9601
ALT \pm DP (08-54 IU/L) *	69 \pm 72	85 \pm 161	0,4241
GGT \pm DP (08-63 IU/L) *	85 \pm 137	66 \pm 47	0,3616
Bilirrubina total \pm DP (até 1,2 mg/dL) *	1,16 \pm 1,32	2,47 \pm 3,20	0,0146
Bilirrubina direta \pm DP	0,53 \pm 0,54	1,32 \pm 2,00	0,0146

DP: desvio padrão

* valor de referência

** teste ANOVA

Fonte: pesquisa

Tabela 9 - Tipo de alta nas pacientes dos grupos I e II, internadas na enfermaria de gestação de alto risco do HFSCMPA.

Tipo de alta	Grupo I N (%)	Grupo II N (%)
Melhorada	42 (100)	50 (98)
Óbito	0	1 (2)
Total (%)	42 (100)	51 (100)

$p > 0,05$ teste Qui-quadrado com correção Yates

Fonte: Pesquisa

A evolução para parto durante a internação ocorreu em 68,8 % (148/215) das gestantes sem alteração dos testes hepáticos e em 50,5 % (47/93) das pacientes com alteração, sem significância estatística entre os grupos (Tabela 10).

Tabela 10 - Evolução para parto nas pacientes sem e com alteração dos testes hepáticos, internadas na enfermaria de gestação de alto risco do HFSCMPA.

Parto	Grupo sem alteração hepática N (%)	Grupo com alteração hepática N (%)
Não	67 (31,2)	46 (49,5)
Sim	148 (68,8)	47 (50,5)
Total	215 (100)	93 (100)

P > 0,05 teste Qui-quadrado.

Fonte: pesquisa

Em relação aos grupos com alteração dos testes, o desenvolvimento para parto ocorreu em 78,6% (33/42) no grupo I, em 27,5 % (14/51) no grupo II, havendo nítida significância estatística (Tabela 11).

Tabela 11 - Evolução para parto nas pacientes dos grupos I e II, internadas na enfermaria de gestação de alto risco do HFSCMPA.

Parto	Grupo I N (%)	Grupo II N (%)
Não	9 (21,4)	37 (72,5)
Sim	33 (78,6)	14 (27,5)
Total	42 (100)	51 (100)

P < 0,0001 teste Qui-quadrado.

Fonte: pesquisa

As complicações fetais (Tabela 12) ocorridas naqueles que evoluíram para parto durante a gestação foi de 56,7% (84/148) no grupo de gestantes sem alteração dos testes e de 51,1 % (24/47) no grupo com alteração, com $p > 0,05$.

Tabela 12 - Prognóstico fetal das pacientes dos grupos com e sem alteração dos testes hepáticos, internadas na enfermaria de gestação de alto risco do HFSCMPA.

Prognóstico fetal	Pacientes sem alteração dos testes N (%)	Pacientes com alteração dos testes N (%)
Recém-nascido vivo, a termo	64 (43,3)	23 (48,9)
Prematuro	70 (47,3)	18 (38,3)
Natimorto	8 (5,4)	5 (10,7)
Neomorto	3 (2,0)	1(2,1)
Abortamento	3 (2,0)	0
Total	148 (100)	47 (100)

$p > 0,05$ teste de Kolmogorov-Smirnov

Fonte: pesquisa

Em relação apenas aos grupos I e II, as complicações fetais foram semelhantes em ambos, sem alcançar significância estatística (Tabela 13).

Tabela 13 - Prognóstico fetal das pacientes nos grupos I e II, internadas na enfermaria de gestação de alto risco do HFSCMPA.

Prognóstico fetal	Grupo I N (%)	Grupo II N (%)
Recém-nascido vivo, a termo	14 (42,4)	9 (64,3)
Prematuro	14 (42,4)	4 (28,6)
Natimorto	4 (12,1)	1 (7,1)
Neomorto	1 (3,1)	0
Abortamento	0	0
Total	33 (100)	14 (100)

$p > 0,05$ teste de Kolmogorov-Smirnov

Fonte: pesquisa

5. DISCUSSÃO

Durante a gestação, o fígado é um dos órgãos que sofre modificações em sua fisiologia, além de poder ser alvo de vários processos patológicos durante o ciclo gestacional. A epidemiologia da maioria das doenças hepáticas durante esse período é ainda desconhecida, não havendo ainda publicações prospectivas suficientes no mundo e no Brasil (CH'NG, 2002, p. 879).

No estudo realizado por Ch'ng et al. (2002, p. 878) ao analisar as alterações dos testes hepáticos em mulheres gestantes, encontraram-se anormalidades em apenas 3%. Dentre todas as pacientes grávidas avaliadas no atual estudo, 93/308 (30,2%) apresentavam alteração dos testes hepáticos. Pode-se explicar essa alta frequência ao fato da pesquisa ter sido realizada em uma enfermaria de gestação de alto risco, aumentando a chance de se detectar mais estas alterações.

Com relação a faixa etária, as médias de idade das grávidas com e sem alteração foram semelhantes, predominando a idade adulto jovem, variando de 13 a 48 anos (média 25,19 anos) nas gestantes sem alteração dos testes hepáticos e de 13 a 41 anos (média 24,19 anos) nas gestantes com alteração da bioquímica hepática. Explica-se em razão da população alvo do estudo ter sido formada por pacientes grávidas, portanto correspondendo ao período da menacme.

A grande maioria das pacientes estudadas, em ambos os grupos, procedeu de Belém e região metropolitana, com total de 64,5% (60/93). Por ser um trabalho de demanda espontânea, este achado já era esperado; contudo obteve-se um contingente de 35,5% (33/93) de gestantes oriundas de outras regiões do Pará. Sabe-se que a HFSCMPA é um hospital de referência para todo o Estado, oferecendo oportunidade de se possuir uma noção dos agravos que ocorrem fora da capital.

Do total das gestantes com alteração bioquímica, 45,2% (42/93) puderam ser alocadas no grupo I, ou seja, com diagnóstico de patologias próprias da gravidez, enquanto que 54,8% (51/93) eram do grupo II, portadoras de patologias não relacionadas com a gestação. Em outro trabalho, desenvolvido no Reino Unido, Ch'ng et al. (2002, p. 878) encontraram uma frequência de 66,9% (138/206) de pacientes com patologias próprias da gravidez. Ressalta-se, entretanto, que a casuística era composta de gestantes com ciclo gravídico normal ou não, de

vários centros de pesquisa no país. Na pesquisa de Wong et al. (2004, p. 204-208) em Singapura, as doenças relacionadas à gestação compreenderam 84% dos casos de todos os testes hepáticos alterados, havendo concordância com o trabalho de Harish et al. (2005, p. 188-193), realizado no sul da Índia, em que grande parte das modificações da bioquímica hepática também estava relacionada com patologias específicas da gestação (57,5%).

No presente trabalho, entre as patologias decorrentes da gravidez, a mais freqüente foi a DHEG, encontrada em 71,4% dos casos, sendo dividida em pré-eclâmpsia (42,8%), eclâmpsia (16,7%) e síndrome HELLP (11,9%). A CIG e a hiperêmese gravídica tiveram um número menor de casos, correspondendo a 4,9% cada uma. Este achado é semelhante ao estudo inglês, em que a pré-eclâmpsia e eclâmpsia (48%), juntamente com a síndrome HELLP (22%), corresponderam à maioria dos casos de doenças próprias da gravidez, seguidas pela CIG (16%) e hiperêmese gravídica que colaboraram com 8% dos casos (CH'NG et al., 2002, 878).

Segundo Barron (1992, p. 851-872), nos Estados Unidos, a pré-eclâmpsia e a eclâmpsia se desenvolvem em cerca de 5 a 10% das gestações. Neste estudo, estas doenças corresponderam a 26,9% (25/93) do total de pacientes com alteração hepática e a 8,11% (25/308) do total de pacientes avaliadas. Já a prevalência da síndrome HELLP é de aproximadamente 0,1 a 0,6% (SIBAI et al., 1993, p. 1000-1006), um valor menor do que o encontrado nas pacientes incluídas no estudo, em que cinco gestantes (1,6%) evoluíram com esta síndrome.

No grupo I, também foram encontrados outros diagnósticos distribuídos em três casos de gestação múltipla, dois de restrição de crescimento intra-uterino, um de polidrâmnio, um de hidropsia fetal e um de má-formação fetal associado a polidrâmnio. Não se encontrou nenhum dado na literatura que correlacionasse essas patologias às alterações hepáticas, abrindo campo para a realização de estudos futuros.

Ao analisar as doenças não específicas da gravidez, a maioria das patologias do grupo II se relacionava às doenças infecto-parasitárias, com 58,8% (30/51) e os 41,2% (21/51) restantes apresentaram uma grande diversidade de outros diagnósticos. Provavelmente, isto se deve a alta incidência das doenças infecto-parasitárias na região Amazônica, local desta pesquisa.

Al-Haddad (2005, p. 505-510) investigou ITU em 132 gestantes na maternidade Al Mukalla, em Yemen, encontrando 30% de prevalência desta infecção, sendo a *Escherichia coli* o principal microorganismo isolado (41,5%). No presente estudo, a ITU foi a mais freqüente entre as doenças infecto-parasitárias com 33,3% dos casos (10/30). Esta incidência aumentada pode ser explicada em razão desta patologia ser a infecção mais comum do ciclo gravídico puerperal, sendo predisposta pelas alterações funcionais e anatômicas dos rins e vias urinárias que acontecem durante a gestação. A partir da sexta semana de gravidez, com pico entre 22 a 24 semanas, 90% das grávidas desenvolvem dilatação ureteral, podendo apresentar hidronefrose que geralmente regride após o parto. Além disso, o aumento do volume urinário e a redução do tônus vesical associados à redução do tônus ureteral contribuem para a estase e o refluxo ureterovesical. E, ainda, mais de 70% das pacientes grávidas desenvolvem glicosúria que funciona como um meio de cultura para bactérias. Todos estes fatores contribuem para o desenvolvimento da infecção urinária da grávida (SOARES, 2003, p. 539-540; PATTERSON, 1987, p. 807-822; MIKHAIL, 1995, p. 675-683).

Sabe-se que as complicações fetais e maternas causadas pela ITU podem ser devastadoras. Pfau e Sacks (1992, p. 810-814), compararam a prevalência de complicações em mulheres grávidas que desenvolveram ITU com aquelas que não adquiriram a infecção, encontrando neste primeiro grupo uma maior relação com de baixo peso ao nascer, prematuridade, pré-eclâmpsia e eclâmpsia, anemia materna e coriamnionite. Esta infecção também está associada a sepse e pneumonia neonatal, principalmente nas infecções por *Streptococcus* beta hemolítico do grupo B, podendo inclusive acarretar pielonefrite e sepse materna (MEAD e HARRIS, 1978, p. 412-414; WOOD E DILLON, 1981, p. 515-520; GRUNBERG et al., 1969, p. 1-3; LUCAS e CUNNINGHAM, 1993, p. 855-868).

A malária, uma patologia endêmica na região Amazônica, ocorreu em 16,7% dos casos (5/30). As pacientes acometidas eram procedentes das cidades de Belém, com duas pacientes, Ananindeua, Moju e Laranjal do Jari cada um com apenas um caso. Não há muitos relatos referentes à epidemiologia desta parasitose na gestação. Assabari e Muharram (2002, p. 245-253) e um estudo realizado na República de Yemen, comparou a prevalência da malária em mulheres grávidas e não grávidas, encontrando um agravamento maior nas gestantes (55%).

Na infecção pelo *Plasmodium*, sabe-se que o acometimento hepático ocorre na fase pré-eritrocítica, em que, após a picada do mosquito, alguns esporozoítas são destruídos pelos macrófagos. Aqueles que sobrevivem invadem o fígado e penetram nos hepatócitos, onde se multiplicam assexuadamente por esquizogonia, resultando na formação de esquizontes teciduais primários. Estes, após 6 a 16 dias da época da infecção, já maduros, rompem-se liberando merozoítas nos capilares intra-hepáticos. Durante o período de estado da doença, pode-se encontrar elevação das bilirrubinas, à custa da bilirrubina indireta e nos casos graves, na maioria decorrente pelo *Plasmodium falciparum*, têm-se o acometimento de numerosos órgãos, principalmente cérebro, rins, pulmões e fígado. Neste último, pode ocorrer necrose centro lobular e pode-se apresentar intensamente ente impregnado de bilirrubinas. Na gravidez, a malária pode levar ao aborto, prematuridade, baixo peso, anemia megaloblástica, mortalidade perinatal e materna. As complicações são mais importantes em primigestas, casos com sintomas clínicos exacerbados e parasitemia elevada (FERREIRA, 2002, p.1280-1293; DAHER, 1986, p. 505-510).

Três pacientes do estudo apresentaram tuberculose pulmonar, representando 1% do total das gestantes avaliadas e correspondendo a 10% das patologias infecto-parasitárias do grupo II. Entre as oito pacientes com hepatite medicamentosa no grupo II, o uso de tuberculostáticos foi responsável por três casos, representando 37,5% das causas de hepatites por drogas.

A tuberculose pode apresentar envolvimento hepático na sua evolução, uma vez que ocorre ativação do sistema reticulo-endotelial, do qual o fígado faz parte (CARRILHO et al., 2001, p. 334).

Na gestação, o esquema preconizado para o tratamento da tuberculose é o I, composto por dois meses com rifampicina, isoniazida e pirazinamida e quatro meses com rifampicina e isoniazida. Além do mais, há necessidade de se adicionar o ácido fólico para a prevenção da neuropatia na gravidez (BRASIL, 2002). Os tuberculostáticos podem determinar lesão hepática do tipo necroinflamatória ou colestática. As três drogas do esquema I podem acarretar em injúria hepática, apresentando interações entre si, aumentando o risco de hepatotoxicidade (MELO, 2002, p. 421-444).

A rifampicina, isoladamente e nas doses adequadas, dificilmente leva a alterações hepáticas, sendo a colestase por competição com a glucoroniltransferase a mais observada.

Porém, a associação com outros fármacos, como a isoniazida, pode acarretar em lesão nos hepatócitos. A isoniazida pode apresentar reações hepáticas por mecanismos de hipersensibilidade e por formação de metabólitos tóxicos para a célula hepática. A pirazinamida só lesa os hepatócitos quando administrada em altas doses (MELO, 2002, p. 421-444).

Em relação as hepatites virais, encontrou-se um caso confirmado por sorologia de hepatite aguda A, na atual pesquisa. Hay (2000 p. 205-215) estabeleceu que a incidência das hepatites virais não é diferente entre gestantes e mulheres não grávidas, porém há diferenças para o prognóstico materno-infantil.

Nos Estados Unidos, a incidência de hepatite A em gestantes é de cerca de 1/1000. Normalmente, a hepatite aguda A durante a gestação tem evolução auto limitada e sem complicações, sendo pequeno o risco para o feto, presumivelmente devido ao curto período virêmico e a ausência de contaminação fecal durante o parto. Todavia, em gestantes gravemente doentes e no terceiro trimestre, pode haver risco de parto prematuro (SILVA, 2003, p. 247). Neste estudo, a paciente com hepatite A não evoluiu para parto, recebendo alta hospitalar em boas condições.

Não houve nenhum caso, agudo ou crônico, de hepatite B, C ou D. Porém, encontrou-se uma prevalência de 3,3 % de anti-HBc e anti-HBs positivos, de 15 % de imunidade vacinal (anti-HBs positivo isolado) e um contingente de 81,6 % de gestantes suscetíveis para hepatite B. Dahiya et al. (2005, p. 128-129), em um estudo realizado na Índia, encontraram as seguintes freqüências dos marcadores virais para hepatites agudas: anti-VHA (1,4%), anti-VHB (5,6%), anti-VHE (33,8%) e nenhum caso de anti-VHC.

É essencial conhecer o estado sorológico da gestante para as hepatites virais, uma vez que, ela sendo portadora de tais doenças, podem-se adotar medidas de prevenção a fim de evitar as complicações para o feto. As normas do Ministério da Saúde (BRASIL, 1998) quanto ao acompanhamento pré-natal só indicam como exames de rotina hemograma, glicemia, urina I, VDRL (Venereal Disease Research Laboratories) e anti-HIV. Dessa forma, tal conduta impede que as hepatites virais sejam diagnosticadas adequadamente durante o pré-natal, e conseqüentemente impede que as medidas de profilaxia sejam tomadas a fim de reduzir a transmissão vertical e as complicações neonatais. Apesar disso, a cobertura vacinal

contra hepatite B é preconizada em de todos os recém-nascidos independentemente da sorologia materna (BRASIL, 2004).

Nesta pesquisa, houve positividade para o anti-HEV em dois casos, porém este marcador não influenciou na evolução clínica e no diagnóstico das gestantes. Normalmente, o quadro clínico hepatite E assemelha-se a hepatite A, adquirindo uma evolução auto limitada, sendo que a maioria dos casos evolui para formas ictericas, não havendo cronificação e sem manifestações extra-hepáticas (SILVA, 2003, p. 230-231; SILVA e GRANATO, p. 76-78, 2003). Já nas gestantes, a infecção pelo VHE geralmente possui uma evolução mais grave com alta mortalidade materna (CEVRIOGLU, 2004, p. 48-52; KHUROO e KAMILI, 2003, p. 61-69).

Oncu et al. (2006, p. 36) em um estudo realizado na província de Aydin, na Turquia, pesquisou anticorpos anti-HEV em grávidas, encontrando uma positividade de 7% entre as pacientes (27/386), sendo que a soropositividade foi maior nas gestantes com menor nível escolar. Kumar et al. (2004, p. 240-244) pesquisou hepatite E em 62 gestantes ictericas, obtendo 45,2% de positividade para o anti-HEV. Neste mesmo estudo, nove pacientes evoluíram com insuficiência hepática aguda, sendo a hepatite E responsável por 81% dos casos.

Abortamentos e óbitos intra-uterinos são comuns em gestantes infectadas pelo VHE em qualquer trimestre, contudo, as pacientes no terceiro trimestre são mais propensas a apresentar manifestações clínicas e nesse período a taxa de mortalidade pode chegar a 20% (KHUROO et al., 1981, p. 252-255; KRAWCZNSKY, 1993, p. 932-341). Khuroo et al. (1981, p. 252-255), em estudo realizado na Índia, constatou que a mortalidade foi de 17,3% em grávidas e 2,1% em não gestantes. Sabe-se que apesar da transmissão vertical já ter sido demonstrada, os dados ainda são escassos (HAY, 2000, 205-215).

Entre as doenças do grupo II, houve dois casos de hepatites agudas cuja etiologia não foi definida. Sabe-se que além das hepatites virais clássicas (A, B, C, D e E), mais raramente, outros vírus hepatotrópicos podem acarretar injúria hepática, como o vírus herpes simples, vírus Epstein-Baar e citomegalovírus (SILVA, 2003, p. 247).

Apenas um caso de sepse foi diagnosticado entre as patologias infecto-parasitárias (1,1%), correspondendo a 0,3% do total de pacientes avaliadas. A pneumonia acometeu cinco

pacientes (16,6%), representando 5,4% das pacientes incluídas no estudo, sendo que uma das gestantes com pneumonia evoluiu concomitantemente com pielonefrite (1,1%).

A colelitíase, devido às alterações que acontecem na fisiologia biliar na gestante, parece ser exacerbada durante a gravidez uma vez que a motilidade da vesícula biliar está alterada apresentando retardo em seu esvaziamento, levando a estase biliar que constitui um fator etiológico importante na formação dos cálculos (SILVA e FERRAZ, 2001, p. 274-275). Apenas uma gestante do estudo apresentou colecistite aguda litiásica (1,1%).

A hepatite medicamentosa correspondeu a 36 % (8/21) das outras patologias do grupo II. Cerca de 1 a 2% das alterações hepáticas durante a gravidez são devidas às hepatopatias induzidas por drogas. O mecanismo envolvido em grande parte dos casos, é o da hipersensibilidade (SILVA e FERRAZ, 2001, p. 274).

Com relação à idade gestacional, dividida em trimestres, a maioria das pacientes se encontrava no terceiro trimestre gestacional, com 85,7% e 77,8% nos grupos I e II, respectivamente. Sabe-se que a maioria das doenças hepáticas próprias da gravidez incidem no último trimestre e Wong et al. (2004, p. 204-208), observaram que as doenças hepáticas, do mesmo modo, atingiram gestantes principalmente no terceiro trimestre (58%). Ch'ng et al. (2002, p. 879) concluíram em seu estudo que a maioria das complicações hepáticas também acometeu as grávidas no terceiro trimestre, variando entre 12 a 42 semanas, com média na 38ª semana.

Quanto aos testes hepáticos de triagem, observou-se que houve significância estatística ($p < 0,05$) nos testes das bilirrubinas total e direta, sendo maiores as médias no grupo II (1,16 x 0,53), não havendo a mesma significância na dosagem das aminotransferases e a GGT ($p > 0,05$).

Dentre todas as patologias não relacionadas à gestação, sabe-se que a principal causa de icterícia e conseqüente hiperbilirrubinemia na gravidez é a infecção pelo VHA, sendo que apenas um caso (1,1%) foi encontrado neste grupo. Porém, outras patologias do grupo II também podem cursar com o aumento da dosagem deste pigmento e foram diagnosticadas na presente pesquisa: hepatite medicamentosa (15,7%), malária (9,8%), anemia hemolítica (3,9%), hepatites virais agudas (3,9%), doenças das vias biliares como a colecistite aguda (1,1%) que no total corresponderam a 33,3% das doenças do grupo II.

Em ambos os grupos, quase a totalidade das pacientes evoluíram satisfatoriamente e receberam alta melhorada, exceto por um óbito ocorrido por hepatite medicamentosa associada à insuficiência hepática e sepse no grupo II, o que correspondeu a 0,32% do total das grávidas avaliadas. No estudo feito por Ch'ng et al. (2002, p. 879) não foi observado nenhum caso de morte materna.

Analisando o grupo de gestantes sem alteração dos testes hepáticos, 100 % delas receberam alta hospitalar, ou seja, não houve associação positiva entre alteração dos testes hepáticos e o tipo de alta das pacientes, parecendo não interferir negativamente no prognóstico das mesmas.

Na pesquisa realizada por Ch'ng et al. (2002, p. 879), 46% (65/142) das gestantes estudadas evoluíram para parto prematuro devido às complicações hepáticas e ainda, do total das pacientes com alterações dos testes hepáticos, ocorreram dois óbitos fetais. Nas pacientes de alto risco do HFSCMPA, a evolução para parto durante a internação ocorreu de modo semelhante, nas pacientes com ou sem alteração dos testes hepáticos, assim como as complicações fetais, demonstrando que nesta pesquisa a alteração dos exames bioquímicos não interferiu no prognóstico fetal.

Entretanto, analisando os subgrupos I e II, o desenvolvimento para parto ocorreu em 78,6% (33/42) no grupo I e em 27,5% (14/51) no grupo II, havendo uma nítida significância estatística ($p < 0,05$).

Todavia, as complicações fetais foram observadas em 57,6% dos casos (19/33) no grupo I, enquanto que no grupo II, este fato foi demonstrado em 35,7% (5/14), não havendo diferença estatisticamente significativa entre ambos ($p > 0,05$), o que talvez poderia ocorrer com uma casuística maior. Entre as complicações encontradas, tem-se a prematuridade (38,2%), natimorto (10,6%) e neomorto (2,1%), somando os 47 casos dos dois grupos.

Finalmente, ressalta-se a necessidade da realização de outros estudos, não só na região norte como no Brasil e no mundo, a fim de ampliar a casuística e, conseqüentemente, obter uma avaliação mais consistente dos resultados e ratificar a importância de pesquisas nesta linha, no intuito de melhorar o atendimento do binômio mãe-filho nas patologias que alteram os testes bioquímicos hepáticos.

6. CONCLUSÕES

Após a análise dos resultados obtidos, obteve-se chegar as seguintes conclusões:

- i) As alterações dos testes hepáticos ocorreram em 30,2 % (93/308) das gestantes avaliadas;
- ii) Em 45,2 % dos casos, as alterações se relacionaram às doenças próprias da gravidez (grupo I) e 54,8 % às não específicas da gestação (grupo II);
- iii) A faixa etária das grávidas compreendeu-se entre 13 a 41 anos, com médias de 24,6 anos no grupo I e 23,8 no grupo II, e a maioria das gestantes procedeu de Belém e região metropolitana em ambos os grupos;
- iv) No grupo I, a patologia mais freqüente foi a DHEG, 71,4 %, dividida em pré-eclâmpsia, eclâmpsia e síndrome HELLP;
- v) No grupo II, a maioria das patologias se relacionava às doenças infecto-parasitárias, 58,5 %, predominando a ITU;
- vi) Em ambos os grupos, a maioria das pacientes se encontrava no terceiro trimestre gestacional;
- vii) Apenas as bilirrubinas mostraram significância estatística, sendo os níveis maiores no grupo II;
- viii) Não houve significância estatística quanto à evolução para parto entre as gestantes com ou sem alteração dos testes hepáticos (50,5 % x 68,8 %);
- ix) Nas pacientes com alteração dos testes hepáticos, o parto ocorreu em maior percentual no grupo I (78,6 % x 27,5 %);
- x) Não houve diferença estaticamente significativa nas complicações fetais, entre os grupos com ou sem alteração da bioquímica hepática (56,7 % x 51,1 %);
- xi) As complicações fetais foram observadas em um número maior no grupo I, mas não houve diferença estatisticamente significativa em relação ao grupo II.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AL-HADDAD, A.M. Urinary tract infection among pregnant women in Al-Mukalla district, Yemen. **East Mediterr Health J**, v. 11, n. 3, p. 505-510, 2005.

ALTER, M.J. Community acquired viral hepatitis B and C in the United States. **Gut**, v. 34, n. 2, p. 17-19, 1993.

ALVAREZ, F. et al. International Autoimmune Hepatitis Group Report: Review of Criteria for Diagnosis of Autoimmune Hepatitis. **Journal of Hepatology**, v. 31, p. 929-938, 1999.

ALVES, V.A.F., GAYOTTO, L.C.C. Patologias das hepatites crônicas. IN: SILVA, L.C. **Hepatites Agudas e Crônicas**. 3ª ed. São Paulo: Sarvier, 2003. p 88-97.

ANDRADE, M.O. Doenças Hepáticas na Gravidez. IN: COELHO, J.C.W. **Aparelho Digestivo Clínica e Cirurgia**. vol. 2. 2ª ed. Rio de Janeiro: Medsi, 1996. p. 1197-1202.

_____. Doença de Wilson. IN: MATTOS, A.A., DANTAS, W. **Compêndio de Hepatologia**. 2ª ed. São Paulo: Fundo editorial BYK, 2001. p. 549-565.

AOGC Technical Bulletin Hepatitis in Pregnancy. **Int Gynaecol Obstet**, v. 42, p. 189, 1993.

ASSABRI, A.M., MUHARRAM, A.A. Malaria in pregnancy in Hodiedah, Republic of Yemen. **East Mediterr Health J**, v. 8, p. 245-253, 2002.

BACQ, Y., ZARKA, O., BRÉCHOT, J.F., MARIOTTE, N., VOL, S., TICHET, J., WEILL, J. Liver function tests in normal pregnancy: A prospective study of 103 pregnant women and 103 matched controls. **Hepatology**, v. 23, n. 5, p. 1030-1034, 1996.

BARRON W. The syndrome of preeclampsia. **Gastroenterol Clin North Am**, v. 21, p. 851-872, 1992.

BEERS, M.H., BERKOW, R. **Manual Merck: Gravidez complicada por doenças**. 17ª ed. São Paulo: Rocca, 2001 p. 2021-2037.

_____. **Manual Merck: Lesões vasculares**. 17ª ed. São Paulo: Rocca, 2001 p. 386-389.

BENJAMINOV, F.S., HEATHCOTE, J. Liver disease in pregnancy. **American Journal of Gastroenterology**, v. 99, p. 2479-2488, 2004.

BENSABATH, G., CARTÁGENES, P.R.B., DIAS, L.B., CRESCENTE, J.A.B., MIRANDA, E.C.B.M. Hepatites por vírus. IN: LEÃO, R.N.Q. **Doenças Infecciosas e Parasitárias: Enfoque Amazônico**. Belém: Cejup, 1997. p. 313-343.

BITTENCOURT, P.L., FARIAS, A.Q., SILVA, L.C. Fígado e drogas. IN: MATTOS, A.A., DANTAS, W. **Compêndio de Hepatologia**. 2ª ed. São Paulo: Fundo editorial BYK, 2001. p. 421-444.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Assistência pré-natal**. Brasília: MS, 1998, p. 1-65.

BRASIL. Ministério da Saúde. Imunizações. **Calendário Base de Vacinação da Criança**. Brasília: MS, 2004.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Manual técnico para o controle da tuberculose**. Brasília: MS, 2002.

CARRILHO, F.J., FARIAS, A.Q., BITTENCOURT, P.L., ALVES V.A.F., GAYOTTO, L.C.C. O fígado e as infecções. IN: MATTOS, A.A., DANTAS, W. **Compêndio de Hepatologia**. 2ª ed. São Paulo: Fundo editorial BYK, 2001. p. 535-547.

CEVRIOGLU, A.S., ALTINDIS, M., TANIR, H.M., AKSOY, F. Investigation of incidence of hepatitis E virus among pregnant women in Turkey. **J Obstet Gynaecol Res**, v. 30, p. 48-52, 2004.

CLEMENTE, C.M., CARRILHO, F.J. Epidemiologia. IN: SILVA, L.C. **Hepatites Agudas e Crônicas**. 3ª ed. São Paulo: Sarvier, 2003. p 109-134.

CH'NG, C.L., MORGAN, M., HAINSWORTH, I., KINGHAM, J.G.C. Prospective study of liver dysfunction in pregnancy in Southwest Wales. **Gut**, v. 51, n. 6, p. 876-880, dez. 2002.

COLÁS, R.O. Hiperêmese gravídica. IN: CAMANO, L., SOUZA, E., SASS, N., MATTAR, R. **Guias de medicina ambulatorial e hospitalar Unifesp / Escola paulista: Obstetrícia**. São Paulo: Manole, 2003. p. 129-135.

DAHER, R.R. O fígado na malária humana. IN: SILVA, A.O., D'ALBUQUERQUE, L.C. **Hepatologia Clínica e Cirúrgica**. São Paulo: Sarvier, 1986. p. 505-510.

DAHIYA, M., KUMAR A., KAR, P., GUPTA, R.K., KUMAR, A. Acute viral hepatitis in third trimester of pregnancy. **Indian J Gastroenterol**, v. 24, p. 128-129, 2005.

FERREIRA, A.R., ROQUETE, M.L.V., PENNA, F. J. Tratamento da Hepatite Auto-imune em Crianças e Adolescentes. **Rev Med Minas Gerais**, vol. 13, n. 4, supl. 2, p. 60-67, 2003.

FERREIRA, M.S. Malária. IN: FOCACCIA, R., VERONESI, R. **Tratado de Infectologia**. vol 1. 2ª ed. São Paulo: Atheneu, 2002. p. 1280-1309.

FISCHLER, B., LINDH, G., LINDGREN, S., FORSGREN, M., SYDOW, M.V., SANGFELT, P., ALAEUS, A., HARLAND, L., ENOCKSON, E., NEMETH, A. **J Infect Dis**, v. 28, p. 353-356, 1996.

FONSECA, J.C.F. Hepatite D. IN: FOCACCIA, R., VERONESI, R. **Tratado de Infectologia**. vol 1. 2ª ed. São Paulo: Atheneu, 2002. p. 325-333.

FONSECA, J.C.F., BRASIL, L.M., BRAGA, W.M. Hepatite D (Delta). IN: SILVA, L.C. **Hepatites Agudas e Crônicas**. 3ª ed. São Paulo: Sarvier, 2003. p 221-229.

GONÇALES JUNIOR, F.L. Hepatite B. IN: FOCACCIA, R., VERONESI, R. **Tratado de Infectologia**. vol 1. 2ª ed. São Paulo: Atheneu, 2002. p. 312-317.

GRUNEBERG, R.N., LEIGH, D.A., BRUMFITT, W. Relationship of bacteriuria in pregnancy to acute pyelonephritis, prematurity, and fetal mortality. **Lancet**, v. 2 (7610), p. 1-3, 1969.

HAEMMERLI, U.P. Jaundice during pregnancy, with special emphasis on recurrent jaundice during pregnancy and its differential diagnosis. **Acta Med Scand**, v. 179, supl. 1444, p. 1-111, 1966.

HARISH, K., NITHA, R., HARIKUMAR, R., SUNIL KUMAR, K., VARGHESE, T., SREEDEVI, N.S., BUSHRATH, K., SANDESH, K., TONY, J. Prospective evaluation of abnormal liver function tests in pregnancy. **Trop Gastroenterol**, v. 26, p. 188-193, 2005.

HAY, J.E. Viral hepatitis in pregnancy. **Viral Hep Rev**, v. 5, p. 205-215, 2000.

HENEGHAN, M.A., NORRIS, S.M., O'GRADY, J.G., HARRISON, P.M., MCFARLANE, I.G. Management and outcome of pregnancy in autoimmune hepatitis. **Gut**, v. 48, n. 1, p. 97-102, 2001.

KHUROO, M.S., TELI, M.R., SKIDMORE, S. Incidence and severity of viral hepatitis in pregnancy. **Am J Med**, v. 70, p. 252-255, 1981.

KHUROO, M.S., KAMILI, S. Aetiology clinical course and outcome of sporadic acute viral hepatitis in pregnancy. **J Viral Hepat**, v. 10, p. 61-69, 2003.

KNOX, T.A., OLANS, L.B. Liver Disease in Pregnancy. **The New England Journal of Medicine**, Massachusetts, v. 335, n. 8, p.569-575, jan. 2006.

KRAWCZNSKI, K. Hepatitis E. **Hepatology**, v. 17, p. 932-941, 1993.

KRAWITT, E.L. Autoimmune Hepatitis. **The New England Journal of Medicine**, Massachusetts, v. 354, n. 1, p. 54-66, jan. 2006.

KUMAR, A. BENIWAL, M., KAR, P., SHARMA, J.B., MURTHY, N.S. Hepatitis E in pregnancy. **Int J Gynaecol Obstet**, v. 85, n. 3, p. 240-244, 2004.

LOPES NETO, E.P.A., SETTE JUNIOR, H. Hepatite E. IN: FOCACCIA, R., VERONESI, R. **Tratado de Infectologia**. vol 1. 2ª ed. São Paulo: Atheneu, 2002. p. 333-338.

LUCAS, M.J., CUNNINGHAM, F.G. Urinary infection in pregnancy. **Clin Obstet Gynecol**, v. 36, p. 855-68, 1993.

MCDONALD, J.A. Cholestasis of pregnancy. **Journal of Gastroenterology and Hepatology**, v. 14, p. 515-518, 1999.

MEAD, P.J., HARRIS, R.E. The incidence of group B beta hemolytic streptococcus in antepartum urinary tract infections. **Obstet Gynecol**, v. 51, p. 412-414, 1978.

MELO, F.A.F. Tratamento da tuberculose. IN: FOCACCIA, R., VERONESI, R. **Tratado de Infectologia**. vol 1. 2ª ed. São Paulo: Atheneu, 2002. p. 947-957.

MIKHAIL, M.S., ANYAEGBUNAM, A. Lower urinary tract dysfunction in pregnancy: a review. **Obstet Gynecol Surv**, v. 50, p. 675-683, 1995.

MINCIS, M. Como diagnosticar e tratar doenças do fígado na gravidez. **Revista Brasileira de Medicina**, v. 61, n. 11, p. 695-702, nov. 2004.

MISHRA, L., SEEFF, L.B. Hepatite viral de A a E complicando a gravidez. **Clin Gastroent Am Norte**, v. 4, p. 859-875, 1992.

MOIA, L.J.M.P., AMARAL, I.S.A., ARAUJO, M.T., BARBOSA, M.S.B., BENSABATH, G., CONDE, S.R.S.S., DEMACHKI, S., MIRANDA, E.C.B.M., SOARES, M.C.P. Estudo clínico-epidemiológico de 25 casos de doença hepática crônica anti-HD positivos. **Gastroenterologia Endoscopia Digestiva**, v. 22, n. 74, 2003.

NHBP - National High Blood Pressure Education Program. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. **NIH Publication**, n. 5230, ago. 2004, p. 1-87.

NIH - National Institutes of Health . The National High Blood Pressure Education Program Working Group Report on High Blood Pressure In Pregnancy. **NIH Publication**, n. 3029, jul. 2000, p. 1-22.

ONCU, S., ONCU, S., OKYAY, P., ERTUG, S., SAKARYA, S. Prevalence and risk factors for HEV infection in pregnant women. **Med Sci Monit**, v. 12, n. 1, p. 36-39, 2006.

PATTERSON, T.F., ANDRIOLE, V.T. Bacteriuria in pregnancy. **Infect Dis Clin North Am**, v. 1, p. 807-822, 1987.

PEROSA, M., GENZINI, T., PANDULLO, F.P., GOLDSTEIN, P.J.G., FERREIRA, C.C., MIRANDA, M.A.P., LEITÃO, R. Insuficiência hepática aguda da gravidez: experiência clínica com sete casos. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, v. 23, n. 3, p. 159-165, 2001.

PFAU, A., SACKS, T.G. Effective prophylaxis for recurrent urinary tract infections during pregnancy. **Clin Infect Dis**, v. 14, p. 810-814, 1992.

PORTA, G. Hepatite auto-imune. IN: MATTOS, A.A., DANTAS, W. **Compêndio de Hepatologia**. 2ª ed. São Paulo: Fundo editorial BYK, 2001. p. 535-547.

RAKHEJA, D., BENNETT, M.J., ROGERS, B.B. Long-Chain L-3-Hydroxyacyl-Coenzyme A Dehydrogenase Deficiency: A Molecular and Biochemical Review. **Nature laboratory Investigation**, v. 82, n. 7, p. 815-824, jul. 2002.

RIELY, C.A. Liver Disease in Pregnant Patient. **The American Journal of Gastroenterology**, Memphis, v. 94, n. 7, p. 1728-1732, jul. 1999.

RINALDO, P. Fatty Acid Transport and Mitochondrial Oxidation Disorders. **Seminars in liver disease**, v. 21, n. 4, p. 489-500, nov. 2001.

RUIZ, M.M., LEAL, A., MILAN A. Hepatite B e gravidez. IN: FOCACCIA, R. **Tratado de Hepatites Virais**. São Paulo: Atheneu, 2003, p. 155-165.

SALLERAS, L., BRUGUERA, M., VIDAL, J., PLANS, P., DOMÍNGUEZ, M.S., SALLERAS, M., NAVAS, E., GALÍ, N. Importance of Sexual Transmission of Hepatitis C Virus in Seropositive Pregnant Women: A Case Control Study. **Journal of Medical Virology**, v. 52, p. 164-167, 1997.

SASS, N. Doença hipertensiva específica da gravidez (DHEG). IN: CAMANO, L., SOUZA, E., SASS, N., MATTAR, R. **Guias de medicina ambulatorial e hospitalar Unifesp / Escola paulista: Obstetrícia**. São Paulo: Manole, 2003, p. 137-143.

SIBAI, B.M., RAMADAN, M.K., USTA, I., SALAMA, M., MERCER, B.M., FRIEDMAN, S.A. Maternal morbidity and mortality in 442 pregnancies with hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets (HELLP syndrome). **Am J Obstet Gynecol**, v. 169, p. 1000-1006, 1993.

SILVA, A.E., FERRAZ, M.L.G. Fígado e Gravidez. IN: MATTOS, A.A., DANTAS, W. **Compêndio de Hepatologia**. 2ª ed. São Paulo: Fundo editorial BYK, 2001. p. 265-279.

SILVA, F.R., SASS, N. Síndromes Hipertensivas na Gestação: Classificação e Padronizações. IN: SASS, N. **Síndromes Hipertensivas na Gestação Diretrizes e Rotinas Assistenciais**, p. 1-38, 2002.

SILVA, L.C. Aspectos peculiares e história natural da hepatite E. IN: SILVA, L.C. **Hepatites Agudas e Crônicas**. 3ª ed. São Paulo: Sarvier, 2003. p 230-231.

_____. Hepatites por vírus na gravidez. IN: SILVA, L.C. **Hepatites Agudas e Crônicas**. 3ª ed. São Paulo: Sarvier, 2003. p 246-250.

SILVA, L.C., GRANATO, C.F.H. Importância e uso clínico dos marcadores virais e sorológicos. IN: SILVA, L.C. **Hepatites Agudas e Crônicas**. 3ª ed. São Paulo: Sarvier, 2003. p 60-79.

SOARES, E.C. Síndrome de Budd-Chiari. IN: MATTOS, A.A., DANTAS, W. **Compêndio de Hepatologia**. 2ª ed. São Paulo: Fundo editorial BYK, 2001. p. 175-182.

SOARES, R.C., GUARÉ, S.O. Infecção do trato urinário. IN: **Guias de Medicina Ambulatorial e Hospitalar UNIFESP/ Escola Paulista de Medicina: Obstetrícia**. São Paulo: Manole, 2003, p. 539-549.

WONG, H.Y., TAN, J.Y., LIM, C.C. Abnormal liver function tests in the symptomatic pregnant patient: the local experience in Singapore. **Ann Acad Med Singapore**, v. 33, p. 204-208, 2004.

WOOD, E.G., JUNIOR DILLON, H.C. A prospective study of group B streptococcal bacteriuria in pregnancy. **Am J Obstet Gynecol**, v. 140, p. 515-520, 1981.

ZANETTI, A.R., TANZI, E., NEWELL, M.L. Mother-to-infant transmission of hepatitis C virus. **Journal of Hepatology**, v. 31, supl.1, p. 96-100, 1999.

8. ANEXOS

ANEXO A

ESTUDO PROSPECTIVO DAS ALTERAÇÕES HEPÁTICAS EM PACIENTES INTERNADAS NA GESTAÇÃO DE ALTO RISCO EM UM HOSPITAL DE REFERÊNCIA

FICHA CLÍNICO- EPIDEMIOLÓGICA DATA INVESTG/...../.....

I- IDENTIFICAÇÃO

Nomesexo..... DNidade.....

Naturalidade..... Estado

Etniaprofissão.....estado civil

Procedência

Estado.....Residência.....fone.....

Escolaridade : () sem instrução; () 1º Grau; () 2º Grau;
() 3o Grau – () Incompleto; () completo

II- SINTOMATOLOGIA CLÍNICA

Data de internação:...../...../..... Enfermaria: Leito:.....

Início dos sintomas: () dias () meses () anos data/...../.....

() desconforto abdominal – () dor abdominal – () náuseas – () vômitos – () prurido () icterícia – () hipertensão arterial (..... x mmHg) – () proteinúria – () edema () febre – () hipotermia – () dispnéia – () taquicardia – () leucocitose – () leucopenia () astenia – () artralgia (flogose - oligoarticular - poliarticular) – () anorexia – () diarreia () emagrecimento – () alteração visual (ceratoconjuntivite seca - uveíte - glaucoma – outras - () alteração da consciência (agitação; sonolência; inversão do sono; coma) – () flapping – () anasarca – () telangectasia – () eritema palmar – () palidez cutâneo-mucosa () circulação colateral – () hemorragia cutâneo mucosa – () hematêmese – () melena – () colúria – () baqueteamento – () xantoma – () xantelasmas – () oligúria – () anúria

Outros

.....

Observações dos sinais e sintomas encontrados :

.....
.....

Exames físico (observações adicionais)

.....
.....

Hepatomegalia ()

Esplenomegalia () (tipo 1 - 2 - 3 - 4)

Ascite () : () leve - () moderada - () tensa - () rebelde ao tratamento

III - INTERROGATÓRIO COMPLEMENTAR

A) ANTECEDENTES MÓRBIDOS PESSOAIS

() Diabetes – () Hipotireoidismo – () Hipertireoidismo – () insuficiência renal – () hipertensão – () cardiopatia: () dislipidemia (hipercolesterolemia – hipertrigliceridemia) – () hepatopatia crônica(cirrose – hepatite –

outras) – () doença autoimune (lupus – doença reumática – AR) -()doenças infecciosas:..... (Tb – hepatite – malária – outras) Quando?...../...../..... .- () cirurgias (Qual (is)? Quando (ano)?;.....;.....;.....;.....) – () Transfusões (ano) – () Politransfusões (>1–anos;.....;.....;.....) – () Outras:

B) ANTECEDENTES OBSTÉTRICOS

Data da última menstruação:...../...../..... () desconhece
Idade gestacional () mês – () semanas
Gesta..... Paridade:.....(normal.....; cesareana) Abortamento.....
(espontâneo.....; provocados.....)
Complicações obstétricas prévias () não – () sim (hiperêmese – pré-eclâmpsia – eclâmpsia – Natimorto – óbito intraútero – prematuridade – outras:.....)

C) ANTECEDENTES FAMILIARES

() Diabetes - () Hipotireoidismo - () Hipertireoidismo - () insuficiência renal – () hipertensão – () cardiopatia:..... () dislipidemia (hipercolesterolemia – hipertrigliceridemia) - () hepatopatia crônica(cirrose – hepatite – outras) – () doença autoimune (lupus – doença reumática – AR)-()doenças infecciosas:..... (Tb – hepatite – malária – outras)

D) HÁBITOS

() Etilismo QDE ml / etanol puro / dia; TipoTempoanos() tabagismo – () UDEV - () Cocaína intranasal – () Exposição ocupacional – () tatuagem – () Compartilhamento de material pessoal (escovas, barrbeadores, alicates) – () piercing - () agulhas, seringas não descartáveis (data/...../.....) – () Parceiro sexual infectado anti-VHC ; VHB - () Heterossexual promiscuo - () Homossexual - () Bissexual - () História de DST – familiar VHB, VHC - () Medicação hepatotóxica () qual? () Medicação natural () qual.....() Nenhum fator

IV- EXAMES COMPLEMENTARES

Triagem

AST:.....ALT.....GGT:.....BT:..... BD:.....

Outros

LEUC (seg:.....; linf:.....) He:..... HT.....
HB.....PLAQ.....TAP.....PT.....alb.....γGlo.....FA:.....A
FP.....Uréia.....;Cr.....Na:.....K:.....;Ca:.....
glicose.....CT:.....;HDL:.....LDL:.....TGR:.....ácidoú
rico:.....Fe:.....Ferritina:.....,Cu:.....Ceruloplasmina:.....TSH.....
.....T4livre.....antitireoglobulina.....FAN:.....anti-LKM1:..... anti-
SMA:.....anti-MT:.....

EAS:.....

Culturas:

Hemocultura: () não () sim:.....

Urocultura: () não () sim:.....

Sorologia

HBsAG () HBeAg () anti-HBc () antiHBe () anti-HBs () Anti-HBc IgM ()

Anti-VHA IgM () anti-HEV IgM ()

Anti- VHC ELISA III ()

BIOLOGIA MOLECULAR

1. VHC RNA () 2.VHC-RNA () 3. VHC-RNA () 4.VHC-RNA ()

Carga viral GENOTIPO SOROTIPO

HBV-DNA () carga viral

Anti-HIV I / II ()

Imagem

USA () não () sim: normal () alterado () : aumentado, homogêneo, heterogeneo, nódulo, ascite esplenomegalia, dilatação de VP, dilatação de SH, outros:.....

USA obstétrica

Raio X de tórax: () não () sim:.....

Outros:

.....
.....
.....
.....

V- DIAGNÓSTICO

() Grupo I: () HG () PE () CG () EAG () HELLP

() Grupo II: () hepatites:.....

() doenças ifecto-parasitárias:.....

() outras

() gestante sem alteração hepática

VI- EVOLUÇÃO

Data de alta:...../...../.....

Tipo de alta: () cura () melhorado () a pedido

() óbito (causa:.....)

Parto: () não () sim: () normal () cesareano () prematuro () natimorto

Grupo 1: Doenças Hepáticas próprias da Gestaçã:

- a) **Esteatose Aguda da Gravidez:** seis ou mais dos seguintes aspectos na ausência de outra explicação: vômito, dor abdominal, polidipsia, poliúria, encefalopatia, bilirrubina elevada, hipoglicemia, ácido úrico elevado, leucocitose, ascite ou esteatose hepática ao USA, transaminases elevadas, hiperamoniemia, insuficiência renal, coagulopatia, esteatose microvesicular na biópsia hepática

- b) **Síndrome HELLP:** Forma completa: AST > 70 UI/L, plaquetas < 100.000 /mm, hemólise com DHL > 600 UI/L. Forma Parcial: AST > 40 UI/L, plaquetas , 150.000 / mm, hemólise ausente ou presente
- c) **Colestase Gravídica:** prurido, transaminases e/ou bilirrubinas elevadas no segundo ou terceiro trimestre.
- d) **Pré-eclâmpsia com disfunção hepática:** transaminases ou bilirrubinas elevadas na presença de hipertensão, proteinúria e edema após 20 sem de gestação.
- e) **Hiperêmese gravídica com disfunção hepática:** transaminases ou bilirrubinas elevadas na presença de vômitos persistentes por mais de uma semana durante primeiro ou segundo trimestre gestacional.

Grupo 2: Doenças Hepáticas não relacionadas com a gestação

- a) **Hepatite Virais:** clínica e resultado laboratorial:
 Agudas: transaminases > 10 vezes o limite superior da normalidade. Hepatite A: anti-VHA IgM positivo; Hepatite E: anti-HEV IgM; Hepatite B: anti-HBcIgM positivo; Hepatite C: VHC-RNA por PCR positivo.
 Crônico: transaminases normais ou moderadamente elevadas. Hepatite B: HBsAg e anti-HBc positivos, anti-HBs negativo (replicante HBeAg positivo; não replicante HBeAg negativo); Hepatite Delta: HBsAg e anti-HD positivos; Hepatite C: VHC-RNA por PCR positivo.
- b) **Hepatite não viral** (tóxica, alcoólica, auto-imune): elevação de enzimas hepáticas e/ou bilirrubinas na ausência de marcadores virais positivos e sem critério diagnóstico das doenças hepáticas próprias da gravidez.
- c) **Colecistite litíásica.**
- d) **Outras:** doenças infecciosas e parasitárias, doenças hemorrágicas.

ANEXO B



SERVIÇO PÚBLICO FEDERAL
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ
HOSPITAL UNIVERSITÁRIO JOÃO DE BARROS BARRETO
COMISSÃO DE ÉTICA EM PESQUISA



TERMO DE APROVAÇÃO

A Comissão de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário João de Barros Barreto analisou no dia 24/03/2005, o projeto de pesquisa **"Estudo prospectivo das alterações hepáticas em gestantes internadas em um hospital de referência de Belém - Pará"**, desenvolvido por Simone Regina Souza da Silva Conde, Maria Silvia de Brito Barbosa, Zilvana Pinheiro Macedo e Heloisa Marceliano Nunes, sob a Coordenação da Profa. Dra. Lizomar de Jesus Maués Pereira Moia, obtendo **APROVAÇÃO** para desenvolvê-lo Fundação Santa Casa de Misericórdia do Pará.

Belém, 24 de março de 2005

Dr. EDUARDO LEITÃO MAIA

COORDENADOR DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA / HUJBB/UFGA