

DOI: <https://doi.org/10.58871/conaeti.v3.50>

**COLESTASE INTRA-HEPÁTICA GESTACIONAL: UM DIAGNÓSTICO
DIFERENCIAL DE PRURIDO NA GESTAÇÃO**

**GESTATIONAL INTRAHEPATIC CHOLESTASIS: A DIFFERENTIAL DIAGNOSIS
FROM ITCHING IN PREGNANCY**

JAQUELINE YONARA DA SILVA GALHARDO

Graduanda em Medicina pela Universidade Católica de Pelotas – UCPel¹, Pelotas-RS, Brasil.

MARIA EDUARDA BRITO SOARES

Graduanda em Medicina pela Universidade Católica de Pelotas - UCPel¹, Pelotas-RS, Brasil.

ANA LUIZA LONDERO SCHRODER

Graduanda em Medicina pelo Centro Universitário de Várzea Grande – UNIVAG², Várzea Grande-MT, Brasil.

MARIA EDUARDA BOING

Médica egressa da Universidade do Sul de Santa Catarina –UNISC³, Tubarão-SC, Brasil.

DANIEL CUNHA LUCAS

Médico egresso da Universidade Luterana do Brasil - ULBRA⁴, Canoas-RS, Brasil

JÚLIA GIRARDI PIARDI FERREIRA

Médica egressa da Universidade Luterana do Brasil - ULBRA⁴, Canoas-RS, Brasil.

ISADORA PISANI

Médica egressa da Universidade Católica de Pelotas – UCPel¹, Pelotas-RS, Brasil.

ISADORA DA SILVEIRA PINTO

Médica egressa da Universidade Católica de Pelotas – UCPel¹, Pelotas-RS, Brasil.

MARIEL DE QUADROS ZIMMERMANN

Médica pela Universidade Católica de Pelotas – UCPel¹, Pelotas-RS, Brasil.
Residente em Medicina de Família e Comunidade pela Universidade Católica de Pelotas –
UCPel¹, Pelotas-RS, Brasil

LAURA KLEIN SCHENATTO

Médica pela Universidade Católica de Pelotas – UCPel¹, Pelotas-RS, Brasil.
Residente em Medicina de Família e Comunidade pela Universidade Católica de Pelotas –
UCPel¹, Pelotas-RS, Brasil.

RESUMO

Objetivo: A colestase intra-hepática da gestação (CIG) trata-se de uma comorbidade de etiologia ainda não totalmente esclarecida, cujo quadro se apresenta com queixa dermatológica de prurido, principalmente nas regiões palmo plantares, associado a alterações da função hepática com elevação dos ácidos biliares ocorrendo no segundo e terceiro trimestre da gestação e trazendo potenciais repercussões negativas para o binômio materno-fetal. Diante do exposto, o presente trabalho tem por objetivo enfatizar a importância da disseminação do conhecimento entre profissionais de saúde visando diagnóstico oportuno e opções de tratamento disponíveis atualmente. **Metodologia:** Revisão de literatura integrativa realizada através de pesquisa na base de dados *PubMed*, utilizando o descritor “*gestational cholestasis*”. Os critérios de seleção foram textos completos e disponíveis gratuitamente, publicados nos últimos 5 anos, nos idiomas português e inglês. Foram encontrados 53 artigos no total e selecionados 6 artigos para revisão final. **Resultado e Discussão:** A CIG é uma das causas mais comuns de insuficiência hepática durante a gestação. Classicamente se apresenta entre o segundo e terceiro trimestre da gestação e regride espontaneamente após o parto, entre 2 a 8 semanas após o nascimento. De etiologia complexa, sabe-se que há interação entre fatores hormonais, genéticos, ambientais e imunológicos para seu desenvolvimento. Seu tratamento de escolha se baseia no uso do ácido ursodesoxicólico e seu manejo obstétrico é baseado no consenso entre profissionais de indução do parto no termo. **Considerações finais:** Assim sendo, a colestase intra-hepática da gestação impacta diretamente na qualidade de vida da gestante e traz potenciais desfechos negativos para mãe e bebê. Desse modo, é primordial difundir o conhecimento sobre a doença a fim de aprimorar seu diagnóstico e realizar diagnósticos diferenciais entre as principais causas de prurido nesse período do ciclo reprodutivo feminino e prevenir e/ou diminuir possíveis complicações neonatais.

Palavras-chave: colestase; colestase intra-hepática; complicações na gravidez.

ABSTRACT

Objective: Intrahepatic cholestasis of pregnancy (IGC) is a comorbidity with an etiology that is not yet fully understood, and the condition presents with a dermatological complaint of itching, mainly in the palmoplantar regions, associated with changes in liver function with elevated acid levels. bile occurring in the second and third trimester of pregnancy and bringing potential negative repercussions for the maternal-fetal binomial. In view of the above, this work aims to emphasize the importance of disseminating knowledge among health professionals aiming for timely diagnosis and treatment options currently available. **Methodology:** Integrative literature review carried out through a search in the PubMed database, using the descriptor “*gestational cholestasis*”. The selection criteria were complete and freely available texts, published in the last 5 years, in Portuguese and English. A total of 53 articles were found and 6 articles were selected for final review. **Result and Discussion:** GIC is one of the most common causes of liver failure during pregnancy. It classically presents between the second and third trimester of pregnancy and resolves spontaneously after delivery, between 2 and 8 weeks after birth. With a complex etiology, it is known that there is an interaction between hormonal, genetic, environmental and immunological factors for its development. Its treatment of choice is based on the use of ursodeoxycholic acid and its obstetric management is based on consensus among professionals for induction of labor at term. **Final considerations:** Therefore, intrahepatic cholestasis during pregnancy directly impacts the pregnant woman's quality of life and brings potential negative outcomes for

mother and baby. Therefore, it is essential to disseminate knowledge about the disease in order to improve its diagnosis and carry out differential diagnoses between the main causes of itching during this period of the female reproductive cycle and prevent and/or reduce possible neonatal complications.

Keywords: cholestasis; intrahepatic cholestasis; pregnancy complications.

1 INTRODUÇÃO

O prurido é um sintoma comumente relatado na gestação atingindo entre 18 a 40% das gestantes, sendo uma das principais queixas dermatológicas na gravidez dentro dos consultórios. Além das condições específicas que acometem a gestação como a erupção atópica da gravidez, erupção polimórfica da gravidez, pênfigo gestacional e colestase intra-hepática da gestação (CIG), há ainda a necessidade de exclusão de outras dermatoses ou exacerbações de outras pré-existentes que possam apenas coincidir com esse momento específico do ciclo feminino.

A gestante com CIG deve ser monitorada através de exames seriados de transaminases, coagulação sanguínea e ácidos biliares totais, que tendem a reversão das anormalidades dentro de duas a oito semanas pós-parto, além de ultrassonografia abdominal para avaliação hepática materna e perfil biofísico fetal para o bebê, pois a patologia aumenta o risco de desfechos adversos como sangramento do sistema nervoso central fetal, parto prematuro, asfixia intrauterina, líquido amniótico tinto de mecônio e bradicardia fetal (Geenes & Williamson, 2009).

O tratamento de escolha de primeira linha se baseia no uso do ácido ursodesoxicólico na dose de 15mg/kg/dia, aliviando o prurido, corrigindo os testes de função hepática e melhorando o prognóstico fetal. Em casos de falha com o tratamento de primeira linha, opta-se pela rifampicina. Há, ainda, opções de tratamentos sintomáticos como o uso de creme aquoso de mentol a 2%, anti-histamínicos orais e banhos frios. Devido à síndrome disabsortiva advinda da patologia, principalmente de vitaminas lipossolúveis, comumente opta-se pela suplementação de vitamina K da dose de 10mg/kg via oral visando prevenção de hemorragia pós-parto. (Kenyon *et al.*, 2002; Marschall *et al.*, 2005; Chappell *et al.*, 2020).

O consenso entre os profissionais de obstetrícia é a indução do parto assim que se atinge o termo a partir de 37 semanas de gestação, contudo, o parto prematuro deve ser considerado em casos com exacerbação e sem melhora dos parâmetros maternos fetais, atentando-se para a necessidade de administração de corticoterapia antes das 34 semanas da

gestação para redução da morbimortalidade fetal. (Geenes & Williamson, 2009; Roncaglia *et al.*, 2002; Kenyon *et al.*, 2002; Mays, 2010).

2 METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão integrativa da literatura, realizada nos meses de fevereiro e março de 2024 com o objetivo de analisar a produção científica acerca da colestase obstétrica e seu diagnóstico, fatores de risco para seu desenvolvimento, tratamento e potenciais efeitos sob o binômio materno-fetal. A estratégia de busca utilizou o termo “*gestational cholestasis*”.

Os critérios de inclusão incluíram os seguintes parâmetros: busca de artigos com textos completos e disponíveis gratuitamente, publicados entre 2019 a 2024, nos idiomas português e inglês e que tenham investigado sobre a temática. A busca foi realizada através da base de dados *PubMed* e foram encontrados 53 resultados. Foram excluídos relatos de casos, estudos que não se concentraram exclusivamente na população gestante e que não continham as duas palavras do termo de busca no título do artigo. Após o refinamento das buscas com o uso de filtros utilizando os critérios de inclusão e exclusão, restou 6 artigos para a revisão final.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Stefaniak *et al.* (2022) traz uma revisão dos principais diagnósticos diferenciais para o prurido na gestação, que é o principal sintoma dermatológico nesse período do ciclo reprodutivo feminino, atingindo entre 18 a 40% das gestantes, trazendo impactos não apenas para a paciente, mas podendo gerar desfechos negativos no feto.

Uma das formas de realizar o diagnóstico diferencial entre as possíveis causas de prurido se baseia na temporalidade em que o sintoma surge. Entre o primeiro e segundo trimestre a causa mais comum é a erupção atópica da gravidez; entre segundo e terceiro trimestre percebemos a colestase intra-hepática da gravidez e pênfigo gestacional; e entre o terceiro trimestre e puerpério temos a erupção polimórfica da gravidez.

A Colestase Intra-hepática Gestacional (CIG) é um quadro de comprometimento hepático específico da gestação que pode estar associado à outras doenças de base como cálculos biliares, hepatite C, pré-eclâmpsia e diabetes gestacional, dificultando a excreção de ácidos biliares e aumentando sua concentração sérica, causa do sintoma pruriginoso, que acomete inicialmente as palmas das mãos e solas dos pés, podendo generalizar para o resto do corpo. Além disso, a tríade característica para a doença é composta de prurido grave, icterícia

e ácidos biliares elevados ($>10\mu\text{mol/l}$). Pode ocorrer, também, aumento das transaminases séricas.

O autor traz ainda que o quadro se resolve espontaneamente até 6 semanas após o parto e que o objetivo do tratamento consiste em manejar o sintoma e prolongar a gestação o mais próximo do termo, consistindo no uso do ácido ursodesoxicólico 15mg/kg/dia, e, na sua falha, deve-se considerar o uso de rifampicina 300-1200mg.

Xiao *et al.* (2021) traz uma discussão sobre a patogênese molecular da CIG, que envolve a interação entre fatores imunológicos, genéticos, hormonais, ambientais associado a alterações epigenéticas. Em sua discussão, traz as mutações do ABCB4 (MDR3) responsáveis pela secreção fosfolipídica biliar e mutações no gene que codifica a proteína ABCB11 (BSEP) em gestantes afetadas pela patologia entre os fatores causadores genéticos. Entre os fatores hormonais, deixa claro a associação entre estrogênio (E2) e CIG, uma vez que foram encontrados níveis mais baixos de E2 e sulfato de desidroepiandrosterona em pacientes afetadas, evidenciando que E2 pode afetar proteínas responsáveis pela secreção dos ácidos biliares diminuindo-a. Quanto aos fatores imunológicos, sabe-se que os fatores inflamatórios como o fator de necrose tumoral alfa (TNF - α) e as interleucinas IL-6, IL-12, IL-17A, IL-31, IL-8, IL-10 e YKL-40 estão envolvidas na patogênese da doença, além disso, estudos demonstram que há maior número de células dendríticas CD83+ localizadas na placenta de gestantes com CIG quando comparadas aquelas que não tiveram, como também menor número de células dendríticas de CD1a+ decíduais naquelas acometidas. Conclui seu trabalho enfatizando que a descoberta de tantas vias e fatores para o desenvolvimento da CIG podem abrir caminhos para elaboração de novos medicamentos que atuem em alvos diferentes.

Piechota & Jelski (2020) relata que o fígado é um dos órgãos que mais sofre alterações durante o período gestacional em adaptação às necessidades desse período. Com a interferência no transporte de bile e consequente acúmulo de ácidos biliares que podem extrapolar os níveis séricos comuns, desenvolve-se a CIG, uma das doenças gestacionais hepáticas mais comuns e enfatiza que a chance de recorrência em gestações posteriores pode chegar até 90%. Além disso, reforça o papel hormonal na etiopatogenia da CIG devido a incidência da patologia em gestações múltiplas e naquelas tratadas com contraceptivos orais devido a concentração de estrogênio aumentadas e que são metabolizadas no fígado, como também de fatores ambientais enfatizando o tipo de dieta ingerida e alertando para a deficiência de selênio, excesso de ácido erúico advindo do óleo de colza e o impacto de pesticidas.

Meghan *et al.* (2021) reforça que o prurido pode ser o primeiro e/ou único sintoma de uma patologia que pode trazer desfechos negativos para mãe e feto e conhecer doenças específicas da gestação que possam desencadear o sintoma é essencial para médicos obstetras, dermatologistas e clínicos. A avaliação dessas pacientes deve contemplar a procura por lesões cutâneas primárias ou secundárias, região corporal acometida pelo prurido, temporalidade, fatores agravantes e atenuantes. Ademais, ao diagnóstico, devemos investigar hepatites virais, especialmente se na presença de sinais e sintomas como icterícia, esteatorreia e urina escurecida, além de história de uso de drogas ilícitas. Alerta, também, para o risco de síndrome disabsortiva de vitaminas lipossolúveis em pacientes que apresentam esteatorreia, principalmente de vitamina K, aumentando risco de sangramento.

Sahni & Jogdand (2022) enfatizam em seu trabalho os efeitos da CIG no feto durante a gestação. Embora a patogênese da doença ainda não esteja totalmente esclarecida, sabe-se que os níveis elevados de ácidos biliares provocam danos estruturais e funcionais no tecido placentário interferindo no desenvolvimento do feto e gerando hipóxia intrauterina e efeitos cardíacos tóxicos ao feto, sendo a principal causa das mortes perinatais súbitas da CIG. Entre os vários desfechos negativos, descrevem a excreção de mecônio no líquido amniótico, aumentando risco de aspiração meconial e insuficiência respiratória grave; anormalidades cardiotocográficas como bradicardia e taquicardia; trabalho de parto prematuro pelo aumento da sensibilidade uterina à ocitocina provocada pelos ácidos biliares; desconforto respiratório após o nascimento pela interferência na síntese de surfactante; morte intrauterina súbita, com chances de ocorrência tão maiores quanto os níveis de ácidos biliares.

Shan *et al.* (2023) em sua revisão sobre o conhecimento atual da doença reforça sua ocorrência entre o segundo e terceiro trimestre da gestação, se manifestando com prurido durante a gestação e elevação dos ácidos biliares. O único medicamento de primeira linha para seu tratamento ainda é o ácido ursodesoxicólico devido ao seu mecanismo de ação de diminuição do índice de saturação do colesterol da bile com consequente supressão da absorção de colesterol no intestino, contudo, naquelas pacientes com lesão hepática grave faz-se necessário o uso concomitante de medicamentos hepatoprotetores, porém seu valor terapêutico e parâmetros de segurança precisam ser melhor avaliados em estudos controlados.

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A CIG é a causa mais comum de insuficiência hepática na gestação. Sua etiologia é complexa, envolvendo fatores ambientais, genéticos, imunológicos e hormonais com fisiopatologia ainda não totalmente esclarecida. Apresenta-se tipicamente com a queixa

dermatológica de prurido durante o segundo e terceiro trimestre da gestação associado a alterações laboratoriais com elevação dos ácidos biliares, regredindo rapidamente após o parto. Está associada a maior risco de desfechos negativos ao binômio materno-fetal como risco aumentado de sangramentos, parto prematuro, mecônio no líquido amniótico, asfixia intrauterina, alterações cardiotocográficas e morte intrauterina súbita. O diagnóstico deve levar em conta outras manifestações clínicas como diagnóstico diferencial de prurido gestacional. O tratamento de escolha e de primeira linha para a CIG é o ácido ursodesoxicólico e, naquelas com graves lesões hepáticas devem ser adicionados medicamentos hepatoprotetores ao plano terapêutico.

REFERÊNCIAS

CHAPPELL, L. C. et al. **Ursodeoxycholic acid to reduce adverse perinatal outcomes for intrahepatic cholestasis of pregnancy: the PITCHES RCT**. Southampton (UK): NIHR Journals Library, 2020.

GEENES, V.; WILLIAMSON, C. Intrahepatic cholestasis of pregnancy. **World Journal of Gastroenterology**, v. 15, n. 17, p. 2049, 2009.

KENYON, A. P. et al. Obstetric cholestasis, outcome with active management: a series of 70 cases. **BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology**, v. 109, n. 3, p. 282–288, mar. 2002.

MARSCHALL, H. et al. Complementary Stimulation of Hepatobiliary Transport and Detoxification Systems by Rifampicin and Ursodeoxycholic Acid in Humans. **Gastroenterology**, v. 129, n. 2, p. 476–485, 1 ago. 2005.

MAYS, J. K. The active management of intrahepatic cholestasis of pregnancy. **Current Opinion in Obstetrics & Gynecology**, v. 22, n. 2, p. 100–103, abr. 2010.

PIECHOTA, J.; JELSKI, W. Intrahepatic Cholestasis in Pregnancy: Review of the Literature. **Journal of Clinical Medicine**, v. 9, n. 5, p. 1361, 6 maio 2020.

RONCAGLIA, N. et al. Obstetric cholestasis: outcome with active management. **European Journal of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Biology**, v. 100, n. 2, p. 167–170, 10 jan. 2002.

RUDDER, M. et al. A review of pruritus in pregnancy. **Obstetric Medicine**, p. 1753495X2098536, 21 jan. 2021.

STEFANIAK, A. A. et al. Pruritus in Pregnancy. **American Journal of Clinical Dermatology**, v. 23, n. 2, p. 231–246, 21 fev. 2022.

SAHNI, A.; JOGDAND, S. D. Effects of Intrahepatic Cholestasis on the Foetus During Pregnancy. **Cureus**, v. 14, n. 10, 25 out. 2022.

XIAO, J. et al. Molecular Pathogenesis of Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy. **Canadian Journal of Gastroenterology and Hepatology**, v. 2021, p. e6679322, 30 maio 2021.

SHAN, D. et al. Hepatoprotective agents in the management of intrahepatic cholestasis of pregnancy: current knowledge and prospects. **Frontiers in pharmacology**, [s. l.], v. 14, 2023.