

# Colestase intra-hepática da gravidez: evidências científicas para escolha do tratamento

Intrahepatic cholestasis of pregnancy: scientific evidence for choice of treatment

Eduardo de Souza<sup>1</sup>  
Eduardo Almeida Guerzet<sup>1</sup>  
Jair Luiz Fava<sup>1</sup>  
Rubens Bermudes Musiello<sup>1</sup>

## Palavras-chave

Colestase intra-hepática  
Complicações na gravidez  
Testes de função hepática

## Keywords

Cholestasis, Intrahepatic  
Pregnancy complications  
Liver function tests

## Resumo

A colestase intra-hepática da gravidez caracteriza-se pelo aparecimento de prurido generalizado no segundo ou terceiro trimestre gestacional e alterações dos ácidos biliares e das enzimas hepáticas. Sua etiologia não é totalmente conhecida, mas pode comprometer o prognóstico perinatal. Esta revisão teve como objetivo avaliar as principais opções terapêuticas desta intercorrência, com base nas melhores evidências científicas disponíveis. O tratamento dessa colestase permanece polêmico. Entre as opções medicamentosas, o uso do ácido ursodesoxicólico parece ser a melhor, favorecendo melhoria do prognóstico perinatal.

## Abstract

Intrahepatic cholestasis of pregnancy is characterized by the appearance of generalized pruritus in the second or third trimester with changes in bile acids and liver enzymes. Its etiology is not fully known but may impair the perinatal outcome. This review aimed to evaluate the main therapeutic options for this complication based on the best available scientific evidence. The treatment of this cholestasis remains controversial. Among the drug options the use of ursodeoxycholic acid appears to be the best choice to improve the perinatal outcome.

## Introdução

A colestase intra-hepática da gravidez, também chamada como colestase obstétrica ou colestase gravídica, é caracterizada pelo aparecimento de prurido generalizado no segundo ou terceiro trimestre da gestação, acompanhado de elevação nos níveis séricos das enzimas transaminases hepáticas e dos ácidos biliares, com regressão do quadro clínico e laboratorial em cerca de duas a três semanas após o parto<sup>1,2</sup> (B).

Episódios recorrentes costumam surgir de 45 a 70% das vezes, em gestações subseqüentes<sup>3</sup> (B). Fora do período gestacional, o uso de contraceptivos hormonais orais combinados pode determinar quadro semelhante nas mulheres mais predispostas<sup>4</sup> (C).

É a segunda causa mais frequente de quadros icterícios na gravidez, sendo superada apenas pelas hepatites virais<sup>5</sup> (B). Atualmente, sua incidência, em termos globais, está situada entre 0,5 e 2,0% de todas as gestações, sendo mais incidente na gravidez múltipla e naquelas com idade materna acima dos 35 anos<sup>1,3,6-11</sup> (B).

O prurido é o sintoma primordial; é de intensidade variável, podendo se tornar muito intenso, a ponto de promover dificuldades para dormir e até transtornos emocionais. Costuma ser mais intenso no período noturno, atingindo também as regiões palmares e plantares, sem associação com nenhuma lesão específica da pele<sup>3,12</sup> (B). Cerca de uma a quatro semanas após o início do prurido, é comum o aparecimento de icterícia suave, com elevação sérica nos índices de bilirrubinas, principalmente da direta<sup>13,14</sup> (B).

Entre as principais alterações bioquímicas, destacam-se as elevações dos valores séricos dos ácidos biliares e das enzimas transaminases hepáticas<sup>15</sup> (B). Níveis sanguíneos de fosfatase alcalina costumam também se elevar em torno de sete a dez vezes os valores normais; concentrações séricas de gama glutamil transpeptidase, por sua vez, geralmente são normais ou pouco elevados<sup>3,12,16</sup> (B).

A etiologia da colestase gravídica não é totalmente conhecida. Discute-se a importância de fatores predisponentes ambientais, geográficos, nutricionais e hormonais; porém, a predisposição genética familiar, com possíveis mutações genéticas, tem sido muito considerada<sup>1,15,17-19</sup> (B). O seu diagnóstico é clínico, suscitado pela queixa de prurido sem lesão cutânea e confirmado pelos achados laboratoriais descritos. Via de regra não está indicada a biópsia hepática, que apenas revela canalículos biliares dilatados, manchas do parênquima com pigmentos biliares e mínima inflamação<sup>20</sup> (B).

Alguns autores consideram que a elevação nos níveis séricos dos ácidos biliares constitui o padrão-ouro para diagnóstico de colestase intra-hepática da gravidez<sup>21-26</sup> (A,C,A,B,B,B).

Embora a evolução clínico-laboratorial dessa colestase seja considerada benigna para a mãe, esta afecção tem sido associada a desfechos obstétricos inexplicavelmente insatisfatórios, como parto prematuro, presença de mecônio, bradicardia fetal, sofrimento fetal e até óbito do conceito; devendo, portanto, ser considerada como gestação de alto risco<sup>7,14,27-31</sup> (B,C). Diversos mecanismos tem sido propostos para tentar explicar esse desfecho mais ominoso, como estresse oxidativo na placenta, alterações na função miocárdica fetal e favorecimento da ação da ocitocina nos casos de trabalho de parto prematuro<sup>30,32,33</sup> (B).

O objetivo deste trabalho foi buscar as melhores evidências da literatura a respeito das alternativas terapêuticas para os casos de colestase intra-hepática da gravidez.

## Metodologia

Realizou-se ampla pesquisa nos bancos de dados *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* (MEDLINE) e Biblioteca Cochrane, na segunda quinzena do mês de outubro de 2013, empregando-se a seguinte expressão nas buscas: “*cholestasis and pregnancy and treatment*”. Na primeira fonte, foram apurados 362 artigos. Na Biblioteca Cochrane, obteve-se apenas uma revisão sistemática sobre o tema.

A seleção inicial dos artigos foi realizada com base em seus títulos e resumos e, quando efetivamente relacionados ao tema, buscou-se o texto completo. As publicações anteriores a 2005 foram excluídas, bem como aquelas que não estavam em língua inglesa. Os artigos mais recentes e de maior relevância quanto ao nível de evidência, foram priorizados. Para escrever a discussão da presente revisão foram selecionados 18 artigos.

## Discussão

O tratamento da colestase gravídica permanece com diversos aspectos controversos. Alguns advogam apenas pelo acompanhamento materno e fetal, aguardando o máximo de tempo possível, enquanto outros buscam terapêuticas capazes de melhorar a sintomatologia materna e obter resultados perinatais mais satisfatórios.

A adoção de conduta expectante, sem medicamentos, monitorizando-se as gestantes até 40 semanas de gestação ou até o trabalho de parto espontâneo, foi adotada em estudo de 76 casos. Os autores não observaram aumento na incidência de partos prematuros, óbitos fetais, de cesarianas ou de desconforto respiratório nos recém-nascidos; apuraram, entretanto, maiores índices, estatisticamente significativos, de alterações na frequência cardíaca fetal e de presença de líquido amniótico meconial no intraparto<sup>34</sup> (B).

Embora não seja consenso, quando se opta pelo tratamento medicamentoso, é notória a preferência pelo uso do ácido ursodeoxicólico (UDCA) em casos de colestase gravídica, apontada por diversos trabalhos da literatura. O mecanismo de ação da droga ainda é motivo de muita investigação<sup>35</sup> (B). Estudo experimental em ratas revelou que essa colestase promove estresse oxidativo e apoptose na placenta da matriz; observaram que esse processo pode ser prevenido com o tratamento com UDCA<sup>36</sup> (B). Autores notaram que a melhora do prurido com o uso desse medicamento, quando comparado ao placebo ou uso de dexametasona, esteve relacionada à diminuição da excreção urinária de metabolitos da progesterona<sup>23</sup> (A). Há trabalhos que estudaram com maior detalhe o perfil dos ácidos biliares em quantidades elevadas e em quais deles o UDCA agiria mais intensamente, propiciando sua diminuição e melhora do prurido<sup>24,25</sup> (B).

Recentes publicações de relatos de caso e de série de casos de colestase gravídica têm destacado que o uso de UDCA se associa a melhores resultados clínicos e laboratoriais, além de diminuição expressiva da prematuridade, favorecendo melhor prognóstico neonatal<sup>22,26,37</sup> (C,B,C). Alguns, porém, continuam sugerindo que o parto não ultrapasse 38 semanas<sup>26</sup> (B).

Estudos randomizados que compararam o tratamento da colestase gravídica utilizando placebo, UDCA ou mesmo a dexametasona, observaram significativa melhora clínica, laboratorial e até desfecho perinatal mais satisfatório no grupo tratado com UDCA<sup>21,23</sup> (A).

Artigos realizados com objetivo de atualizar o tema, apresentando revisão da literatura, destacaram em suas considerações finais que o tratamento com UDCA permanece como o mais promissor a ser empregado nos casos de colestase gravídica<sup>38-43</sup> (B).

Metanálise de nove artigos, realizada para avaliar os efeitos do UDCA nos casos com colestase intra-hepática da

gravidez em relação ao prurido, testes de função hepática e seguimento dos recém-nascidos, concluiu que o tratamento com esse medicamento, quando comparado ao placebo ou outras drogas, foi mais efetivo. Foram observados, também, benefícios em relação ao prognóstico perinatal, como diminuição da prematuridade, sofrimento fetal, síndrome do desconforto respiratório e menos indicações de internação em terapia intensiva neonatal<sup>44</sup> (A).

Revisão sistemática da Biblioteca Cochrane foi realizada com o objetivo de avaliar a eficácia e segurança de diversas intervenções terapêuticas em casos de colestase gravídica, incluindo principalmente o UDCA, s-adenosilmetionina e carvão ativado. Nove estudos controlados randomizados foram incluídos nessa revisão, envolvendo 227 grávidas. Concluíram que não há evidências suficientes para recomendar qualquer uma das opções avaliadas, sozinhas ou em combinação, no tratamento dessa intercorrência<sup>45</sup> (A).

## Considerações Finais

O aparecimento de colestase intra-hepática da gravidez permanece como elemento indicativo de vigilância clínica e subsidiária mais rigorosa da gestante e, principalmente, fetal.

A escolha do seu tratamento continua polêmica. Há defensores da conduta expectante, aguardando o termo da gestação, associada ao esmero no controle da vitabilidade fetal ante e intraparto. Entre as opções medicamentosas, a utilização de UDCA é a que recebe melhor amparo da literatura; proporciona melhora clínica e subsidiária da gestante, além de diminuir a incidência de prematuridade e associar-se a melhora do prognóstico perinatal. Outras opções terapêuticas, como colestiramina, dexametasona e s-adenosilmetionina ainda necessitam de maior experiência clínica, não devendo ser utilizadas na prática diária.

## Leituras suplementares

- Lammer F, Marschall HU, Glantz A, Matern S. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: molecular pathogenesis, diagnosis and management. *J Hepatol*. 2000;33:1012-21.
- Beuers U, Pusch T. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: a heterogeneous group of pregnancy-related disorders? *Hepatology*. 2006;43(4):647-9.
- Bacq Y, Sapey T, Brechot MC, Pierre F, Fignon A, Dubois F. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: a French prospective study. *Hepatology*. 1997;26(2):358-64.
- Leevy CB, Koneru B, Klein KM. Recurrent familial prolonged intrahepatic cholestasis of pregnancy associated with chronic liver disease. *Gastroenterology*. 1977;113(3):966-72.
- Rolfes DB, Ishak KG. Liver disease in pregnancy. *Histopathology*. 1986;10(6):555-70.
- Gonzalez MC, Reyes H, Arrese M, Figueroa D, Lorca B, Andresen M, et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy in twin pregnancies. *J Hepatol*. 1989;9(1):84-90.
- Reyes H. Review: intrahepatic cholestasis. A puzzling disorder of pregnancy. *J Gastroenterol Hepatol*. 1997;12(3):211-6.
- Abedin P, Weaver JB, Egginton E. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: prevalence and ethnic distribution. *Ethn Health*. 1999;4(1-2):35-7.
- Heinonen S, Kirkinen P. Pregnancy outcome with intrahepatic cholestasis. *Obstet Gynecol*. 1999;94(2):189-93.
- Mullally BA, Hansen WF. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: review of the literature. *Obstet Gynecol Surv*. 2002;57(1):47-52.
- Lausman AY, Al-Yaseen E, Sam D, Nitsch R, Barrett JF, Chan WS. Intrahepatic cholestasis of pregnancy in women with a multiple pregnancy: an analysis of risks and pregnancy outcomes. *J Obstet Gynaecol Can*. 2008;30(11):1008-13.
- Fagan EA. Intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Clin Liver Dis*. 1999;3(3):603-32.
- Knox TA, Olans LB. Liver disease in pregnancy. *N Engl J Med*. 1996;355(8):569-76.
- Nichols AA. Cholestasis of pregnancy: a review of the evidence. *J Perinat Neonatal Nurs*. 2005;19(3):217-25.
- Poupon R. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: from bedside to bench to bedside. *Liver Int*. 2005;25(3):467-8.

16. Palmer DG, Eads J. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: a critical review. *J Perinat Neonatal Nurs*. 2000;14(1):39-51.
17. Reyes H, Simon FR. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: an estrogen-related disease. *Semin Liver Dis*. 1993;13(3):289-301.
18. Ribolta J, Reyes H, Hernandez I, Fuentes O, Baez M, Gonzalez M, et al. [Can a selenium deficiency affect the pathogenesis of cholestasis in pregnancy?] *Gastroenterol Hepatol*. 1995;18(3):114-20.
19. Savander M, Ropponen A, Avela K, Weerasekera N, Cormand B, Hirvioja ML, et al. Genetic evidence of heterogeneity in intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Gut*. 2003;52(7):1025-9.
20. Reyes H. The spectrum of liver and gastrointestinal disease seen in cholestasis of pregnancy. *Gastroenterol Clin North Am*. 1992;21(4):905-21.
21. Liu Y, Qiao F, Liu H, Liu D. Ursodeoxycholic acid in the treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci*. 2006;26(3):350-2.
22. Ambros-Rudolph CM, Glatz M, Trauner M, Kerl H, Müllegger RR. The importance of serum bile acid level analysis and treatment with ursodeoxycholic acid in intrahepatic cholestasis of pregnancy: a case series from central Europe. *Arch Dermatol*. 2007;143(6):757-62.
23. Glantz A, Reilly SJ, Benthin L, Lammert F, Mattsson LA, Marschall HU. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: amelioration of pruritus by UDCA is associated with decrease progesterone disulphates in urine. *Hepatology*. 2008;47(2):544-51.
24. Sinakos E, Lindor KD. Bile acid profiles in intrahepatic cholestasis of pregnancy: is this the solution to the enigma of intrahepatic cholestasis of pregnancy? *Am J Gastroenterol*. 2010;105(3):596-8.
25. Tribe RM, Dann AT, Kenyon AP, Seed P, Shennan AH, Mallet A. Longitudinal profiles of 15 serum bile acids in patients with intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Am J Gastroenterol*. 2010;105(3):585-95.
26. Pata O, Vardareli E, Ozcan A, Serteser M, Unsal I, Saruç M, et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: correlation of preterm delivery with bile acids. *Turk J Gastroenterol*. 2011;22(6):602-5.
27. Reid R, Ivey KJ, Rencoret RH, Storey B. Fetal complications of obstetric cholestasis. *Br Med J*. 1976;1(6014):870-2.
28. Fisk NM, Storey GN. Fetal outcome in obstetric cholestasis. *Br J Obstet Gynaecol*. 1988;95(11):1137-43.
29. Rioseco AJ, Ivankovic MB, Manzur A, Hamed F, Kato SR, Parer JT, et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: a retrospective case-control study of perinatal outcome. *Am J Obstet Gynecol*. 1994;170(3):890-5.
30. Germain AM, Carvajal JA, Glasinovic JC, Kato CS, Williamson C. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: an intriguing pregnancy-specific disorder. *J Soc Gynecol Investig*. 2002;9(1):10-4.
31. Sentilhes L, Verspyck E, Pia P, Marpeau L. Fetal death in a patient with intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2006;107(2 Pt 2):458-60.
32. Williamson C, Gorelik J, Eaton BM, Lab M, de Swiet M, Korchev Y. The bile acid taurocholate impairs rat cardiomyocyte function: a proposed mechanism for intra-uterine fetal death in obstetric cholestasis. *Clin Sci (Lond)*. 2001;100(4):363-9.
33. Perez MJ, Macias RI, Duran C, Monte MJ, Gonzalez-Buitrago JM, Marin JJ. Oxidative stress and apoptosis in fetal rat liver induced by maternal cholestasis. Protective effect of ursodeoxycholic acid. *J Hepatol*. 2005;43(2):324-32.
34. Al Shobaili HA, Hamed HO, Al Robaee A, Alzolibani AA, Amin AF, Ahmad SR. Obstetrical and fetal outcomes of a new management strategy in patients with intra-hepatic cholestasis of pregnancy. *Arch Gynecol Obstet*. 2011;283(6):1219-25.
35. Beuers U. Drug insight: mechanisms and sites of action of ursodeoxycholic acid in cholestasis. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol*. 2006;3(6):318-28.
36. Perez MJ, Macias RI, Marin JJ. Maternal cholestasis induces placental oxidative stress and apoptosis. Protective effect of ursodeoxycholic acid. *Placenta*. 2006;27(1):34-41.
37. Smolarczyk R, Grymowicz M, Sienko J, Czajkowski K. Successful perinatal outcome in a early onset intrahepatic cholestasis of pregnancy with extremely high serum hepatic function tests. *Gynecol Endocrinol*. 2009;25(7):475-6.
38. Arrese M, Reyes H. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: a past end present riddle. *Ann Hepatol*. 2006;5(3):202-5.
39. Pusch T, Beuers U. Intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Orphanet J Rare Dis*. 2007;2:26-31.
40. Saleh MM, Abdo KR. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: review of the literature and evaluation of current evidence. *J Womens Health (Larchmt)*. 2007;16(6):833-41.
41. Kondrackiene J, Kupcinkas L. Intrahepatic cholestasis of pregnancy – current achievements and unsolved problems. *World J Gastroenterol*. 2008;14(38):5781-8.
42. Mays JK. The active management of intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2010;22(2):100-3.
43. Ghosh S, Chaudhuri S. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: a comprehensive review. *Indian J Dermatol*. 2013;58(4):327.
44. Bacq Y, Sentilhes L, Reyes HB, Glantz A, Kondrackiene J, Binder T, et al. Efficacy of ursodeoxycholic acid in treating intrahepatic cholestasis of pregnancy: a meta-analysis. *Gastroenterology*. 2012;143(6):1492-501.
45. Burrows RF, Clavisi O, Burrows E. Interventions for treating cholestasis in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2001;(4):CD000493.