

HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE

PROGRAMA DE RESIDÊNCIA MÉDICA

PAULA NUNES MERELLO

Avaliação da dosagem de ácidos biliares em pacientes com colestase gestacional no Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Trabalho de Conclusão de Residência apresentado ao Programa de Residência Médica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre como requisito parcial para a obtenção do título de especialista em Ginecologia e Obstetrícia.

Orientador(a): Profª Drª Edimárlei Gonsales Valerio

AGHUse pesquisa: 2023-0442

CAAE: 75341223.3.0000.5327

Porto Alegre, 2024.

<i>Nome</i>	<i>Formação</i>	<i>Vinculação</i>	<i>Função</i>
<b>Edimárlei Gonsales Valerio</b>	Médica e Pós-Doutora em Ginecologia e Obstetrícia	Professor da Faculdade de Medicina da UFRGS	Orientador e pesquisador responsável
<b>Paula Nunes Merello</b>	Médica e Residente em Ginecologia e Obstetrícia	Residente em Ginecologia e Obstetrícia	Pesquisadora principal

## CIP - Catalogação na Publicação

Nunes Merello, Paula

Avaliação da dosagem de ácidos biliares em pacientes com colestase gestacional no Hospital de Clínicas de Porto Alegre / Paula Nunes Merello. -- 2024.

26 f.

Orientadora: Edimarlei Gonsales Valerio.

Trabalho de conclusão de curso (Especialização) -- Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Programa de Residência Médica, Porto Alegre, BR-RS, 2024.

1. Colestase Gestacional. 2. Ácidos Biliares. 3. Desfechos perinatais. I. Gonsales Valerio, Edimarlei, orient. II. Título.

Elaborada pelo Sistema de Geração Automática de Ficha Catalográfica da UFRGS com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

# RESUMO

Colestase gestacional é a doença hepática relacionada a gestação mais comum. O quadro clínico tipicamente inicia no segundo e terceiro trimestres da gestação e cursa com prurido generalizado associado a alteração de dosagem de ácidos biliares e, em parte dos casos, enzimas hepáticas. É reversível e costuma desaparecer dias após o término da gestação. Embora não seja associada a piora de desfechos maternos, está associada a desfechos fetais graves, como morte fetal intraútero, líquido amniótico meconial, trabalho de parto prematuro e aumento da mortalidade perinatal. A dosagem de ácidos biliares, além de contribuir para o diagnóstico correto da doença, também está associada com o risco de desfechos adversos fetais.

No Hospital de Clínicas de Porto Alegre, este exame encontra-se disponível, porém com tempo para resultado demasiadamente longo, de forma em que não é possível basear condutas e tratamentos na sua dosagem. O objetivo do estudo é avaliar todas as pacientes com diagnóstico de colestase gestacional do Hospital de Clínicas de Porto Alegre nas quais foi solicitada a dosagem de ácidos biliares, como forma de avaliar a prevalência da alteração deste exame em paciente com diagnóstico presumido de colestase gestacional e a correlação com desfechos fetais. Além disso, procura-se estimar padrões de custo e tempo para estes resultados.

# **PALAVRAS CHAVES**

TCLE - Termo de consentimento livre e esclarecido

HCPA - Hospital de Clínicas de Porto Alegre

CO - Centro Obstétrico

AB - Ácidos Biliares

TGO - Transaminase Glutâmico-oxalacética

TGP - Alanina aminotransferase

# 1. INTRODUÇÃO

Colestase gestacional é uma doença hepática específica da gestação e está associada a aumento do risco de desfechos adversos perinatais. Ocorre tipicamente no 2o e 3o trimestres da gestação. A dosagem de ácidos biliares, associada ou não a alteração de aminotransferases, é o marcador mais utilizado para o diagnóstico de colestase durante a gravidez.

É uma doença de prevalência variável de acordo com a localização geográfica e a população em estudo, uma vez que fatores ambientais e genéticos têm papel na sua fisiopatologia. [1]. O número de gestantes acometidas varia entre 0,3 - 5,6%. [1, 2]

A etiologia da doença ainda é incerta, embora alguns estudos demonstrem correlação com alguns fatores genéticos e a exposição hormonal. A exposição ao estrogênio parece apresentar alguma correlação com a doença em modelos experimentais e clínicos. Este fato é corroborado pelo fato que as gestações múltiplas têm prevalência aumentada de colestase gestacional, assim como existem casos de pacientes que apresentam quadro semelhante com o uso de anticoncepcionais combinados. A história familiar positiva, bem como pessoal de colestase em gestação anterior também são fatores de risco, o que seria explicado pelo componente genético provavelmente associado. Também a idade materna avançada e presença de hepatite C são citados como fatores de risco. [3]

O quadro clínico típico para o diagnóstico envolve o prurido generalizado ou predominante em palmas das mãos e plantas dos pés, sem alterações cutâneas associadas. Costuma apresentar uma predominância noturna e pode piorar com o avançar da gestação.[3] A alteração nos níveis séricos de ácidos biliares encontra-se presente em até 90% dos casos e é fator determinante no diagnóstico, apresentando sensibilidade 91% (IC 95% 72 - 98%) e especificidade de 93% (IC 95% 81 - 97%) [1]. O aumento das aminotransferases, como (transaminase glutâmico-oxalacética [TGO] e transaminase glutâmico-pirúvica [TGP] pode estar presente em apenas 60% dos casos e não costuma ultrapassar duas vezes os valores de referência. Não há alterações de imagem à ultrassonografia. Sendo assim, o diagnóstico definitivo é clínico e laboratorial.

No puerpério, felizmente, o prurido se resolve dentro de 48 horas após o parto, acompanhado da normalização dos ácidos biliares.

O diagnóstico diferencial deve ser feito com condições dermatológicas que também curse com prurido, sejam aquelas específicas da gestação, como prurido gestacional, erupção atópica da gestação, erupção polimórfica da gestação ou penfigoide gestacional, ou outras não específicas, como dermatite atópica ou alergia a medicações. Estas todas, contudo, não cursam com alteração de marcadores hepáticos. Da mesma forma, pacientes com alterações de ácidos biliares ou transaminases devem excluir outras causas de doenças hepáticas, embora esta diferenciação seja mais fácil, uma vez que outras doenças hepáticas não costumam cursar com este tipo de prurido. [4]

Os principais riscos da doença envolvem a saúde e bem-estar fetal. Os ácidos biliares podem atravessar a barreira placentária e se acumular no feto e no líquido amniótico. Diversos estudos demonstram maiores prevalências de internação em UTI neonatal, líquido amniótico meconial, prematuridade e principalmente, morte fetal intraútero, quando comparado a população em geral. [5]

Além disso, estes riscos parecem estar associados às concentrações séricas de ácidos biliares, com aumento significativo de complicações neonatais com valores acima de  $100\mu\text{mol/L}$  [1,5,6]. O tratamento objetiva a redução dos sintomas maternos bem como redução do risco perinatal. A primeira linha de tratamento é o ácido ursodesoxicólico em dose habitual que pode variar de 10-20mg/kg/dia de acordo com o guideline utilizado [2]. O prurido costuma diminuir ou cessar na grande maioria das pacientes, com a resposta sintomática aparecendo em cerca de 1 semana após o início da medicação e a resposta laboratorial após 2 semanas.[7] Entretanto, os estudos não demonstram benefício da medicação em desfechos fetais, o que torna tão importante a definição da doença e da sua gravidade, pois a modificação de desfecho se dá apenas com a indicação de interrupção na idade gestacional correta. [2,8,9].

Sendo assim, a dosagem dos ácidos biliares se faz importante tanto para o diagnóstico correto da doença, como forma de evitar o sobrediagnóstico e o sobretratamento, bem como para avaliação de riscos fetais e determinação do momento correto para o desfecho fetal, individualizando os casos mais graves, que necessitam de intervenção precoce e os casos em que a interrupção pode tornar-se iatrogênica.

O risco de recorrência é estimado em 60 - 70%, e portanto, se faz mais uma vez importante, o diagnóstico correto, como forma de prevenção e avaliação mais frequentes em uma gestação subsequente.



## 2. HIPÓTESE

Hipótese nula: alteração de ácidos biliares não são prevalentes em pacientes com diagnóstico presumido de colestase gestacional

Hipótese alternativa: alteração de ácidos biliares são prevalentes em pacientes com diagnóstico presumido de colestase gestacional

### 3. JUSTIFICATIVA

Neste hospital, a dosagem de ácidos biliares não é padronizada e portanto, quando realizada a solicitação do exame, é necessário que seja encaminhado para laboratório externo. Dessa forma, os resultados demoram para sair, fazendo com que o diagnóstico e as condutas sejam realizadas de forma empírica e o exame perca o seu valor na prática clínica. Na maioria das vezes, as pacientes têm o desfecho gestacional antes mesmo de ver o resultado do exame.

Este estudo tem como objetivo avaliar a prevalência da alteração de ácidos biliares totais nas pacientes com diagnóstico clínico de colestase, bem como sua correlação com desfechos adversos materno-fetais.

Acredita-se que com a compra do teste para o laboratório de Patologia Clínica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, será possível obter resultados mais rapidamente e com isso, alterar condutas e, principalmente, mudar desfechos materno-fetais. Um exemplo disso, é que baseado nos protocolos assistenciais obstétricos deste hospital, as pacientes com diagnóstico de colestase gestacional permanecem internadas até o final da gestação, e, na maioria dos casos, embora sem evidência robusta, realizam avaliações e bem-estar fetal frequentes. [4] Nas pacientes com baixa probabilidade clínica de colestase, dada a alta sensibilidade e especificidade do exame, seria possível excluir tal diagnóstico e a paciente poderia ter alta e manter seu seguimento de pré-natal habitual. Da mesma forma, as condutas a cerca de melhor idade gestacional para interrupção da gestação, no momento, baseiam-se na idade média de interrupção de 37 semanas ou no momento em que há sinais de sofrimento fetal ou piora das provas de função hepática habituais [3]. Os protocolos internacionais, baseiam-se na dosagem de ácidos biliares para determinar a probabilidade de efeitos adversos fetais e determinar a melhor idade para a interrupção, evitando assim, a prematuridade iatrogênica ou, até mesmo, reduzindo a morte fetal intraútero. [2]

## 4. OBJETIVOS

Objetivo primário: avaliar a prevalência da alteração de ácidos biliares totais em pacientes com diagnóstico presumido de colestase gestacional

Objetivos secundários:

- avaliar a associação de desfechos materno-fetais com a dosagem sérica materna de ácidos biliares;
- avaliar parâmetros de custo envolvendo tempo de internação do binômio mãe-bebê.



# 5. MÉTODOS

## 5.1 DELINEAMENTO

Estudo coorte retrospectiva.

## 5.2 POPULAÇÃO E AMOSTRA

Pacientes, gestantes, que internarem no Centro Obstétrico do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, com diagnóstico clínico de colestase gestacional em que tenha sido solicitada a dosagem de ácidos biliares no sangue.

### CRITÉRIOS DE INCLUSÃO:

Ter diagnóstico de colestase gestacional

### CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO:

Paciente que não tiveram o desfecho gestacional até o presente momento ou que não foram obtidas informações acerca do desfecho. Da mesma forma, pacientes nas quais foram coletadas mais de uma vez a dosagem dos ácidos biliares, foram contabilizadas apenas uma vez, no momento do diagnóstico.

Optou-se por não excluir pacientes com comorbidades associadas, tais quais pré-eclâmpsia, diabetes mellitus gestacional e gemelaridade, dada a alta prevalência dessas doenças dentro do Hospital de Clínicas, bem como, da possível associação com a colestase gestacional.

Pacientes com diagnósticos diferenciais que podem interferir no diagnóstico de colestase gestacional, tais como doenças dermatológicas, doenças hepáticas e

lúpus eritematoso sistêmico também foram mantidas, uma vez que não se pode excluir a concomitância do diagnóstico e a própria dosagem de ácidos biliares pode servir para determinar o diagnóstico definitivo.

### **5.3. INSTRUMENTOS E PROCEDIMENTOS PARA COLETA DE DADOS**

Os dados serão coletados a partir de informações do prontuário obtido no AGHUse através de Query digitados diretamente no programa Excel em computadores do HCPA. A finalidade da Query é identificar as pacientes que tiveram coleta de ácidos biliares séricos no Centro Obstétrico do HCPA, do período de 01/01/2012 até 31/12/2023 como forma de comparar com o diagnóstico clínico de colestase gestacional, bem como se os valores de ácidos biliares tem correlação com parâmetros adversos neonatais e maternos. O filtro a ser utilizado (informações para selecionar os pacientes) envolve todas as pacientes femininas que tiveram a dosagem de ácidos biliares no Hospital de Clínicas de Porto Alegre. As colunas (variáveis a serem coletadas a partir dos prontuários maternos) são: idade da paciente no momento da internação, idade gestacional no desfecho da gestação, número de gestações prévias (incluindo partos, cesarianas e abortos), necessidade de antecipar desfecho gestacional, via de parto (cesariana ou vaginal), comorbidades maternas, valores de TGO e TGP, dose e tempo de uso de Ursacol® (Ácido Ursodesoxicólico) e valores de ácidos biliares séricos.

Também será avaliado o potencial do exame em alterar a conduta caso tivesse sido liberado antes da indicação de desfecho gestacional. Nos casos em que o exame foi liberado antes do término da gravidez, automaticamente, será considerado como não determinante para o desfecho. Porém, nos demais, será considerado positivo, aqueles que foram interrompidos devido ao diagnóstico de colestase gestacional, mesmo sem o valor dos ácidos biliares, e que, portanto, poderiam ter sido evitados em caso de resultado normal do exame.

Na avaliação fetal iremos avaliar prevalência de morte súbita intrauterina, peso de nascimento, presença de líquido meconial ao nascimento, prematuridade, escore de Apgar no quinto minuto e necessidade de internação em UTI neonatal.

Também serão avaliados custo médio para realização do exame e tempo entre a solicitação do exame pela equipe assistente e o resultado do mesmo.

O valor a ser utilizado como ponto de corte para determinar o diagnóstico de colestase gestacional será de 10 $\mu$ mol/, embora ainda não haja consenso na literatura acerca deste valor. [1,2,10])

#### **5.4. ASPECTOS ÉTICOS E DE BIOSSEGURANÇA**

Os pesquisadores se comprometem a conduzir o Projeto e zelar pela confidencialidade dos dados e privacidade dos participantes, de acordo com as Resoluções CNS 466/2012 e CNS 510/2016, bem como as demais normativas e legislações vigentes e aplicáveis. Os pesquisadores declaram conhecer e cumprir os requisitos da Lei Geral de Proteção de Dados (Lei Nº 13.709, de 14 de agosto de 2018) quanto ao tratamento de dados pessoais e dados pessoais sensíveis que serão utilizados para a execução do presente projeto de pesquisa. Os potenciais riscos são risco de quebra de confidencialidade dos participantes. O benefício é considerado coletivo uma vez que a geração de conhecimento pode auxiliar no prognóstico e manejo de pacientes com colestase gestacional no futuro.

O termo de consentimento livre e esclarecido será elaborado e enviado por meios eletrônicos conforme preferência das participantes da pesquisa e assinadas pelo pesquisador responsável e pela participante, cada parte receberá uma cópia. Constarão no TCLE os pormenores do trabalho, assim como o contato do pesquisador responsável para esclarecimento de eventuais dúvidas. Uma cópia do TCLE consta em Anexos.

Garantimos que o acesso aos dados registrados em prontuário de pacientes para fins da pesquisa científica será feito somente após aprovação do projeto de pesquisa pelo Comitê de Ética em Pesquisa.

Asseguramos o compromisso com a privacidade e a confidencialidade dos dados utilizados preservando integralmente o anonimato na tabulação e divulgação de dados. Os dados obtidos na pesquisa serão usados exclusivamente para a finalidade prevista neste projeto de pesquisa.

## **5.5. ANÁLISE ESTATÍSTICA**

Os dados serão analisados no programa SPSS v18.0, a digitação dos dados ocorrerá diretamente no Excel, sendo posteriormente enviados para o programa SPSS v18.0 com acesso exclusivo em computadores presentes no HCPA. As variáveis contínuas com distribuição normal serão avaliadas com teste T student e, quando não-paramétricas, com teste de Mann-Whitney; as variáveis categóricas serão testadas com Chi quadrado. Será considerado significativo um alfa bicaudal de 0,05.

## **5.6. CÁLCULO PARA TAMANHO DA AMOSTRA**

O Hospital de clínicas teve entre o período do estudo (2012 e 2022) um total de 37.250 parturientes. Este período foi selecionado por envolver 10 anos de atendimento hospitalar e ter potencial de incluir um adequado número de pacientes. Não foi possível obter a informação de a partir de que data o exame esteve disponível para solicitação. A prevalência de colestase gestacional não foi avaliada para a população brasileira. Contudo, estudos em países da América do Sul estimam prevalência em torno de 1,5%.<sup>[1]</sup> Dessa forma, a

previsão de número de paciente com colestase gestacional neste período é de aproximadamente 558 pacientes.

## **5.7. SELEÇÃO DE PACIENTES**

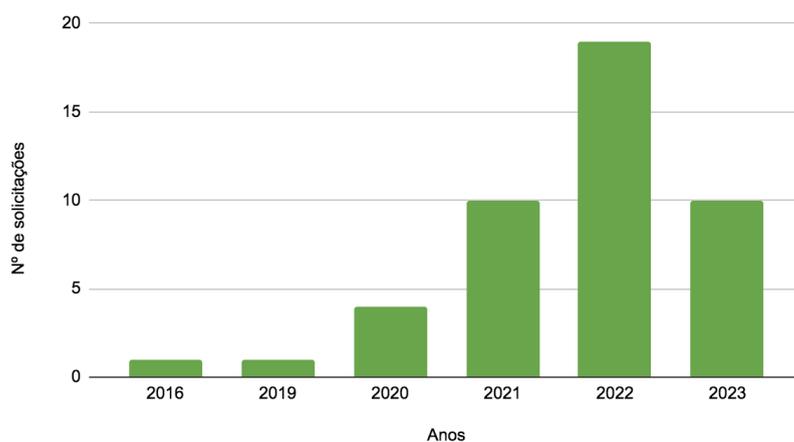
Será solicitada QUERY para extração de dados do sistema AGHUse, sendo a busca dos dados presentes realizadas a partir do número de prontuário pelos pesquisadores. Os dados devem ser fornecidos de forma pseudoanonimizado, sendo necessário apenas a informação do número de prontuário para a busca de dados em prontuário.

## 6. RESULTADOS

O resultado da Query incluiu 60 pacientes femininas para as quais foi solicitada a dosagem de ácidos biliares desde janeiro de 2012 até dezembro de 2023.

Inicialmente, percebe-se que este exame só começou a ser solicitado a partir do ano de 2016 e houve um aumento crescente nas solicitações nos últimos anos. (Figura 1)

Figura 1. Solicitações de Pesquisa de Ácidos Biliares ao longo dos anos



Foram excluídas 15 pacientes: 9 delas por não terem dados de desfecho gestacional; 5 por serem solicitações repetidas da mesma paciente, com a finalidade de acompanhamento do quadro clínico após o diagnóstico e 1 paciente que não era gestante.

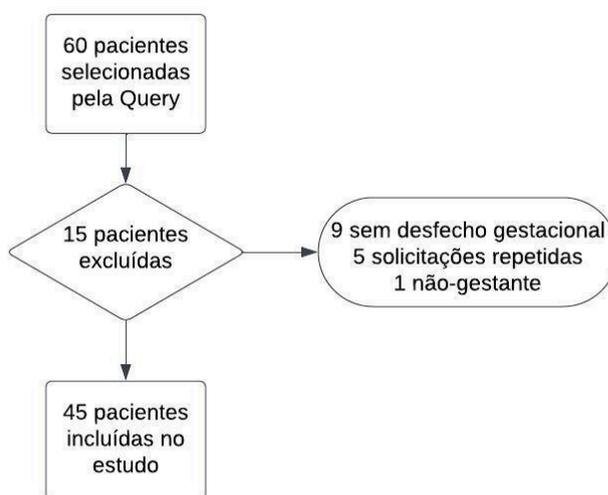


Figura 2. Fluxograma de seleção das pacientes.

Foram analisados dados de 45 gestantes. A média de idade foi de 27 anos. A comorbidade mais prevalente foi a diabetes mellitus, seja prévia ou gestacional (18 casos). Entre outras doenças presentes, podemos citar as hepatites virais (11%), hipertensão arterial (8%), e lúpus eritematoso sistêmico (4%). 38% das pacientes eram previamente hípidas. 22 pacientes eram primigestas (48%). (Tabela 1)

Principais comorbidades
Diabetes mellitus gestacional
Diabetes mellitus tipo 2
Diabetes mellitus tipo 1
Lúpus Eritematoso Sistêmico
Anemia falciforme
Hepatite C
HIV
Pré-eclâmpsia
Hipertensão Arterial Crônica
Hipotireoidismo

Tabela 1. Principais comorbidades no total de gestantes analisadas.

Utilizando como ponto de corte o valor de  $10\mu\text{mol/L}$  para considerar o diagnóstico de colestase gestacional, tivemos um total de 35 exames alterados (78%). (Tabela 2)

### Provas de função hepática

A mediana dos valores de ácidos biliares foi de  $24\mu\text{mol/L}$ . No grupo com exame considerado alterado ( $\geq 10\mu\text{mol/L}$ ), em que o diagnóstico de colestase foi confirmado, a mediana dos valores foi de  $39,5\mu\text{mol/L}$ . No grupo com exames dentro do limite da normalidade, em que o diagnóstico foi excluído, a mediana dos valores de ácidos biliares foi de  $3,9\mu\text{mol/L}$  ( $p < 0,01$ ).

A medida de TGO teve um comportamento semelhante, sendo estatisticamente diferentes entre os grupos (35 vs 19,  $p = 0,01$ ), embora ambos os grupos apresentando valores dentro do limite de normalidade.

As medidas de TGP e bilirrubinas totais foram semelhantes entre os grupos e apresentaram medianas de valores dentro da normalidade, embora o TGP, com uma tendência a elevação no grupo com colestase gestacional. (Tabela 2)

	Total (n=45)	AB alterado (n=35)	AB normal (n=10)	p
Idade (anos)	27 [23-35]	26[23-35]	27,5[24-36]	0,651
Primigesta n(n%)	22 (48%)	16 (45%)	6 (60%)	0,661
Valor dos Ácidos Biliares (µmol/L)	24,6 [12,5 – 48,2]	39,5 [19,4 – 61,2]	3,9 [2,7 – 5,3]	<b>&lt;0,001</b>
TGO (U/L)	31 [22 – 69]	35 [26 – 77,5]	19 [18-36]	<b>0,010</b>
TGP (n=42) (U/L)	45,5 [25-121]	57 [29-124]	26 [12-45]	0,052
Bilirrubina total (N=41) (mg/dL)	0,4 [0,3 – 0,7]	0,4 [0,3 – 0,8]	0,4 [0,2 – 0,55]	0,112

Tabela 2. Características demográficas e laboratoriais. AB, ácidos biliares.

### Laboratório

O tempo médio entre a data de solicitação do exame e a data para o resultado foi de 14 dias. O tempo mínimo foi de 7 dias e máximo de 54 dias.

Atualmente, o exame de Pesquisa de Ácidos Biliares vai para o laboratório de apoio e o custo é de R\$ 70,80 a unidade e não existe ressarcimento por parte do SUS.

### Ácido Ursodesoxicólico (Ursacol ®)

O tempo médio de uso do Ácido Ursodesoxicólico foi de 18 dias. A medicação era iniciada no momento da suspeita do diagnóstico e suspensa na interrupção da gestação. O tempo máximo de uso foi de 66 dias.

A dose de uso média foi de 900mg por dia. A forma de administração mais comum foi de 300mg 8/8h. Dose máxima administrada foi de 1350mg diários e mínima de 450mg diários.

O custo atual de 1 comprimido de 150mg é R\$ 1,33. O custo diário é em média R\$ 7,98 para a dose de 300mg 8/8h. O custo total do tratamento com base no tempo médio de uso da medicação é de R\$143,64.

Apenas 6 pacientes não fizeram uso desta medicação ou de qualquer outro tratamento medicamentoso, dado a suspeita clínica baixa do diagnóstico de colestase gestacional.

Quando comparados os grupos com e sem alteração de ácidos biliares, percebe-se que o grupo com exames normais utilizou a medicação por mais tempo que o grupo com colestase gestacional, de fato (22 dias vs 18 dias, p=0,6), embora sem diferença estatística. (Tabela 3)

	Total (n=45)	AB alterado (n=35)	AB normal (n=10)	p
Usou ursacol (sim)	39	33 (94%)	6 (60%)	<b>0,022</b>
Tempo de uso do Ursacol (dias)	18 [10,5 – 30,5]	18 [10 – 24]	22 [12 – 35]	0,612
Dose máxima de ursacol (mg/dia)	900 [900 - 900]	900 [600 - 900]	900 [600 - 900]	0,093

Tabela 3. Avaliação do tratamento medicamentoso entre os grupos. AB, ácidos biliares.

### Dados Perinatais

54 recém-nascidos foram incluídos na análise. 5 gestações gemelares e 2 trigemelares.

Não houveram casos de morte neonatal. Dos 54 recém-nascidos, 37 nasceram prematuros (68,5%) e 20 foram internados na UTI neonatal (37%). A média do Apgar foi 9. Peso médio de nascimento de 2757g.

Quando consideramos apenas as pacientes com exame de ácidos biliares alterados (n=35), tivemos 42 nascidos vivos. 76% de prematuridade e uma taxa de 40% de internação em UTI neonatal. A média do Apgar foi de 9. Peso médio de nascimento foi de 2752g.

Destas 35 gestações, houveram 9 casos de líquido amniótico meconial (26%).

No grupo de pacientes com exame dentro da normalidade (n=10), tivemos 12 nascidos vivos. A taxa de prematuridade foi de 50% e a taxa de internação em UTI neonatal de 42%. Apgar no 5º minuto médio de 9. Peso médio de nascimento de 2774g.

Nota-se, ainda, que houve apenas 1 caso de líquido amniótico meconial neste grupo (10%). Quando comparamos entre os grupos, percebemos uma importante diferença de prevalência (26% vs 10%), porém sem diferença estatisticamente significativa (Tabela 4).

	Total (n=54)	AB alterado (n=42)	AB normal (n=12)	p
Peso de nascimento (g)	2757 ± 572	2752 ± 604	2774 ± 475	0,901
Internação em UTI Neonatal (sim)	20	17	5	1,000
Líquido meconial (sim)	10	9	1	0,533
Prematuridade (sim)	37 (68,5%)	32 (76%)	6 (50%)	0,203
Apgar no 5 minuto	9 [8,3-9]	9 [8,1 – 9]	9 [8,6 – 9]	0,884

Tabela 4. Desfechos perinatais. AB, ácidos biliares.

### Desfecho Gestacional

A idade gestacional média de suspeita de colestase (considerando-se a data em que o exame foi coletado) foi de 32 semanas e 4 dias e a idade média de interrupção da gestação foi de 36 semanas e 2 dias.

Ao compararmos os grupos com e sem o diagnóstico de colestase, não houve diferença entre as idades gestacionais quando da coleta do exame (32+2 semanas vs 32 semanas,  $p=0,79$ ). Entretanto, ao se comparar as idades gestacionais no momento do desfecho gestacional, houve diferença significativa (36+1 semanas vs 37+2 semanas,  $p=0,04$ ).

No total, 22 casos tiveram seu desfecho gestacional antes da liberação do resultado do exame (48%). E quando consideramos apenas aqueles com exame alterado, tivemos 18 casos (51%).

Tendo em vista que a dosagem de ácidos biliares é um potencial fator de risco para desfechos adversos neonatais, também foi avaliada a possibilidade do exame poder alterar a conduta e a idade gestacional do desfecho. Dos 22 casos nos quais o resultado saiu depois do final da gravidez, o exame poderia ter alterado o desfecho em 15 deles (68%).

Considerando-se o total de pacientes incluídas no estudo ( $n=45$ ), 44 pacientes tiveram seu desfecho gestacional antecipado (98%). Destas, 26 foram devido ao diagnóstico de colestase gestacional (58%), independente do valor do exame. Apenas 3 pacientes com exame laboratorial dentro da normalidade, tiveram seu desfecho indicado devido a suspeita de colestase gestacional, e em apenas 1 delas o resultado do exame ainda não estava disponível.

A via de parto mais prevalente foi a cesárea (62%). Nas pacientes com exame laboratorial alterado, a taxa de cesárea foi de 71% e naquelas com exame normal, foi de 30% ( $p=0,03$ ). (Tabela 5)

	Total (n=45)	AB alterado (n=35)	AB normal (n=10)	p
IG na solicitação do exame	32 + 4	32 + 0	32 + 2	0,796
IG do desfecho gestacional	36 + 2	36 + 1	37 + 2	<b>0,046</b>
Obteve resultado de AB antes do desfecho (sim)	22 (48%)	18 (51%)	4 (40%)	0,780
Desfecho antecipado (sim)	44 (98%)	34	10	-
Via de parto (cesariana) (n=44)	28 (62%)	25 (71%)	3 (30%)	<b>0,036</b>

Tabela 5. Dados dos desfechos gestacionais. AB, ácidos biliares; IG, idade gestacional.

## 7. DISCUSSÃO

Primeiramente, percebe-se que a maioria das pacientes apresentaram alguma comorbidade associada, tal qual diabetes mellitus ou hipertensão arterial. Embora o objetivo inicial fosse não considerar estas pacientes para a inclusão no estudo, sabe-se que tais comorbidades podem estar associadas a colestase gestacional, apesar dos estudos atuais ainda não estabelecerem ao certo a fisiopatologia da associação [11]. Da mesma forma, outros diagnósticos como lúpus eritematoso sistêmico e hepatites virais não foram excluídos da análise, pois podem estar associados, inclusive como fatores de risco, a colestase gestacional [3]. Além disso, seria contraintuitivo excluir os possíveis diagnósticos diferenciais da doença, quando estamos buscando avaliar a utilidade clínica dos ácidos biliares.

Se compararmos o tempo para obter o resultado deste exame com o tempo para obter o resultado de um hemograma ou outras provas laboratoriais atualmente, 2 semanas parecem muito tempo. E nestas condições, quase 50% dos casos em que foram solicitadas as dosagens de ácidos biliares, a gestação foi interrompida antes do resultado do exame.

Entretanto, o exame parece não ter feito diferença na determinação da indicação de interrupção da gestação, porque tivemos poucos erros de diagnóstico. Apenas 3 pacientes foram erroneamente indicadas a interrupção por terem feito o diagnóstico de colestase baseados apenas na clínica (embora 2 delas o médico estivesse ciente do resultado laboratorial, então provavelmente optou pela interrupção mesmo assim).

Ao compararmos as vias de parto, as pacientes com diagnóstico de colestase gestacional tiveram significativamente mais cesarianas do que o grupo sem o diagnóstico. Uma hipótese para este caso é que a grande maioria das pacientes teve a indicação de interrupção da gestação, e portanto, necessitou induzir o parto, aumentando as chances de falha de indução, ou teve, até mesmo, cesárea iterativa. Vale lembrar que não há qualquer contraindicação para o parto vaginal neste grupo de pacientes. Estes resultados são semelhantes ao estudo de coorte sueco de Wikström Shemer et al. 2013, que comparou pacientes com diagnóstico de colestase com controles sem a doença e demonstrou maiores taxas de cesariana (RR 1,26 - IC 95% 1,33 - 1,33), bem como de indução do trabalho de parto. Quando comparamos com a taxa de cesariana geral, independente da causa ou paridade, no Hospital de Clínicas de Porto Alegre no ano de 2023, que foi de 42,98%, vemos que a taxa das pacientes com colestase também supera este valor.

Percebe-se que a grande maioria dos exames veio com resultado alterado, e uma hipótese é de que a equipe médica somente solicita o exame quando tem

alta suspeita do diagnóstico, para confirmação, e não como exame de rastreio. Provavelmente, isto se deve ao seu custo elevado, que onera o próprio hospital, e também, ao longo tempo para se obter o resultado. Este pode ser um potencial limitador do estudo, com viés de seleção.

Outro viés importante é o tamanho amostral pequeno. Quando calculamos o tamanho amostral baseado na prevalência em países da América do Sul, esperava-se cerca de 500 pacientes com colestase gestacional nos últimos 10 anos. Provavelmente, tivemos menos pacientes incluídas do que o esperado, pois o exame apenas começou a ser solicitado no hospital a partir de 2016.

Diversos estudos demonstram piores desfechos perinatais para recém-nascidos de mães com colestase gestacional [5,6]. Nosso estudo, entretanto, não demonstrou tais diferenças. Chama a atenção o grande percentual de prematuros e a baixa média de peso de nascimento, bem como a alta taxa de internação em UTI neonatal, independente do grupo. Provavelmente, este resultado se deve a seleção de pacientes de alto risco, com múltiplas comorbidades associadas, que levam a maior taxa de interrupções iatrogênicas. Atualmente, alguns guidelines sugerem que a interrupção seja determinada a partir do valor dos ácidos biliares, como o RCOG, sendo indicada abaixo das 36 semanas apenas nos casos com níveis acima de  $100\mu\text{mol/L}$ . Desta maneira, poderíamos evitar a grande quantidade de partos iatrogênicos. [12]

Com relação ao tratamento, por ser de baixo custo, com poucos efeitos adversos e apresentar melhora sintomática importante nas pacientes, ele é iniciado com brevidade, mesmo sem a confirmação laboratorial. Surpreendentemente, o grupo com exames laboratoriais normais utilizou mais dias de Ácido Ursodesoxicólico. Este seria um ponto a favor de utilizarmos o exame para excluir esse diagnóstico, para evitar tratamentos desnecessários.

Atualmente, utilizam-se muitas vezes, a dosagem de outras provas de função hepática para rastreamento de colestase, pois estas têm resultado muito mais rápido e tornam-se muito mais úteis em um cenário de emergência obstétrica. Porém, ao avaliarmos a correlação entre os exames, não obtivemos resultados que justifiquem seu uso. Embora os valores de TGP tenham apresentado uma tendência a estarem elevados no grupo com colestase, não houve diferença significativa entre os grupos. Também, embora o TGO tenha mostrado diferença entre os grupos, os valores estavam dentro da faixa de normalidade mesmo nas pacientes com colestase gestacional. Apesar de muitos guidelines encorajarem a solicitação de transaminases (TGO e TGP), todos concordam que não é necessária a elevação destes para o diagnóstico. [10]

## 8. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Apesar da hipótese de que os ácidos biliares seriam grandes determinantes para a conduta nos casos de suspeita de colestase gestacional e de que a obtenção do exame com mais brevidade do que a atual teria impacto significativo nos desfechos, podemos observar que a suspeita clínica forte já é suficiente para iniciar o tratamento e indicar a interrupção conforme os protocolos. Por outro lado, observamos que solicitar outras provas de função hepática para auxiliar no diagnóstico, torna-se pouco útil.

Vale atentar para as altas taxas de cesariana e de prematuridade neste grupo de pacientes. Entra em discussão deixar de assumir como ponto de corte absoluto a idade gestacional de 37 semanas e utilizar a dosagem de ácidos biliares como marcador, assim como recomendam os guidelines mais atuais [2,12].

Embora tenhamos abordado todas as gestantes em que foram solicitadas a dosagem de ácidos biliares nos últimos anos de forma abrangente, mesmo assim obtivemos um pequeno tamanho amostral. Dessa forma, ainda não é possível tirar conclusões acerca da necessidade ou não de termos este exame no hospital tendo em vista que é o próprio hospital quem cobre os custos do mesmo.

## 9. REFERÊNCIAS

- [1] Manzotti C, Casazza G, Stimac T, Nikolova D, Gluud C. Total serum bile acids or serum bile acid profile, or both, for the diagnosis of intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2019;7:CD012546.
- [2] Bicocca MJ, Sperling JD, Chauhan SP. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: Review of six national and regional guidelines. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2018;231:180–7.
- [3] Diken Z, Usta IM, Nassar AH. A clinical approach to intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Am J Perinatol* 2014;31:1–8.
- [4] Ramos JGL, Martins-Costa, H. S, Magalhães JA. *Rotinas em Obstetrícia*. Artmed Editora; 2023.
- [5] Ovadia C, Seed PT, Sklavounos A, Geenes V, Di Ilio C, Chambers J, et al. Association of adverse perinatal outcomes of intrahepatic cholestasis of pregnancy with biochemical markers: results of aggregate and individual patient data meta-analyses. *Lancet* 2019;393:899–909.
- [6] Di Mascio D, Quist-Nelson J, Riegel M, George B, Saccone G, Brun R, et al. Perinatal death by bile acid levels in intrahepatic cholestasis of pregnancy: a systematic review. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2021;34:3614–22.
- [7] Smith DD, Rood KM. Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy. *Clin Obstet Gynecol* 2020;63:134–51.
- [8] Chappell LC, Bell JL, Smith A, Linsell L, Juszczak E, Dixon PH, et al. Ursodeoxycholic acid versus placebo in women with intrahepatic cholestasis of pregnancy (PITCHES): a randomised controlled trial. *Lancet* 2019;394:849–60.
- [9] Walker KF, Chappell LC, Hague WM, Middleton P, Thornton JG. Pharmacological interventions for treating intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2020;7:CD000493.
- [10] Lee RH, Greenberg M, Metz TD, Pettker CM. Society for Maternal-Fetal Medicine Consult Series #53: Intrahepatic cholestasis of pregnancy: Replaces Consult #13, April 2011. *Am J Obstet Gynecol* 2021;224:B2–9.
- [11] Wikström Shemer E, Marschall HU, Ludvigsson JF, Stephansson O. Intrahepatic cholestasis of pregnancy and associated adverse pregnancy and fetal outcomes: a 12-year population-based cohort study. *BJOG* 2013;120:717–23.
- [12] Girling J, Knight CL, Chappell L, Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: Green-top Guideline No. 43 June 2022. *BJOG* 2022;129:e95–114.