



## Colestase intra-hepática da gravidez: fator de risco para síndrome de dificuldade respiratória neonatal?

Tânia Russo,<sup>1</sup> Alberto Berenguer,<sup>2</sup> Dora Fontes,<sup>3</sup> Ecaterina Scortenschi,<sup>4</sup> Isabel Santos,<sup>5</sup> Cristina Matos<sup>5</sup>, Teresa Tomé<sup>5</sup>

1. Serviço de Pediatria, Hospital de Santo André, Centro Hospitalar Leiria-Pombal
2. Serviço de Pediatria, Hospital Dr. Nélio Mendonça, Serviço Regional de Saúde da Região Autónoma da Madeira (SESARAM)
3. Serviço de Pediatria, Hospital do Espírito Santo de Évora
4. Serviço de Pediatria, Hospital de Faro
5. Serviço de Pediatria, Maternidade Dr. Alfredo da Costa, Grupo Hospitalar do Centro de Lisboa

### Resumo

**Introdução:** A colestase intra-hepática da gravidez está associada a complicações fetais e neonatais graves, incluindo síndrome de dificuldade respiratória. Tem sido recomendada terapêutica materna com ácido ursodesoxicólico e antecipação do parto para reduzir o risco de complicações. Os objetivos foram determinar a associação entre colestase intra-hepática da gravidez e síndrome de dificuldade respiratória neonatal e avaliar a relação com níveis maternos de ácidos biliares e procedimentos perinatais.

**Metodologia:** Estudo caso-controlo incluindo grávidas com colestase intra-hepática da gravidez e respetivos recém-nascidos (grupo colestase), com parto numa maternidade portuguesa de nível III entre 2006 e 2010. Os controlos foram emparelhados para idade gestacional e peso ao nascimento (1 caso para 2 controlos).

**Resultados:** Foram incluídas 42 grávidas com colestase intra-hepática da gravidez (incidência 0,15%) e 53 recém-nascidos. Dez recém-nascidos do grupo colestase (19,2%) e 14 controlos (13,7%) tiveram dificuldade respiratória ( $p=0,375$ ). A  $FiO_2$  máxima foi superior no grupo colestase (mediana 34,0% vs. 25,0%;  $p=0,294$ ), mas sem diferença quanto à ventilação mecânica. A idade gestacional ao diagnóstico de colestase materna foi menor nos recém-nascidos com dificuldade respiratória (mediana 30,5 vs 33,5 semanas;  $p=0,024$ ). A taxa de parto desencadeado iatrogenicamente (69,8% vs. 40,6%;  $p=0,001$ ; OR=3,4), cesariana (66,0% vs 44,3%;  $p=0,01$ ; OR=2,4) e corticoterapia pré-natal (43,4% vs. 25,5%;  $p=0,022$ ) foi significativamente maior no grupo colestase. Não se encontrou relação entre dificuldade respiratória neonatal e níveis maternos de ácidos biliares nem terapêutica materna com ácido ursodesoxicólico.

**Conclusão:** A colestase intra-hepática da gravidez, sobretudo de início precoce, está tendencialmente associada a síndrome de dificuldade respiratória neonatal. A antecipação do parto traz riscos adicionais para os recém-nascidos. A corticoterapia pré-natal neste contexto pode ter mascarado a verdadeira incidência de dificuldade respiratória neonatal.

**Palavras-chave:** Colestase intra-hepática, síndrome de dificuldade respiratória do recém-nascido, ácidos e sais biliares.

*Acta Pediatr Port 2013;44(5):242-8*

### Intrahepatic cholestasis of pregnancy: risk factor for neonatal respiratory distress syndrome?

#### Abstract

**Introduction:** Intrahepatic cholestasis of pregnancy is associated with serious complications for the fetus and newborn, including respiratory distress syndrome. Maternal treatment with ursodeoxycholic acid and anticipating delivery have been recommended to reduce the risk of complications. The aims of the present work were to determine the association between neonatal respiratory distress syndrome and intrahepatic cholestasis of pregnancy, maternal bile acid levels and perinatal procedures.

**Methods:** Case-control study including pregnant women with intrahepatic cholestasis and their newborns (cholestasis group), who delivered in a third level portuguese maternity between 2006 and 2010. The controls were adjusted for gestational age and birth weight (2 controls per case).

**Results:** Forty-two pregnant women with intrahepatic cholestasis and 53 newborns were included. Ten newborns of the cholestasis group (19,2%) and 14 controls (13,7%) had

**Recebido:** 03.02.2012

**Aceite:** 11.11.2013

**Correspondência:**

Tânia Russo

tania.russo@gmail.com

respiratory distress ( $p=0,375$ ). Maximum  $\text{FiO}_2$  was higher in the cholestasis group (median 34,0% vs. 25,0%;  $p=0,294$ ), but there was no difference concerning mechanical ventilation. Gestational age at diagnosis of intrahepatic cholestasis of pregnancy was lower for newborns with respiratory distress (median 30,5 vs. 33,5 weeks;  $p=0,024$ ). The rate of iatrogenic onset of delivery (69,8% vs. 40,6%;  $p=0,001$ ;  $\text{OR}=3,4$ ), cesarean section (66,0% vs. 44,3%;  $p=0,010$ ;  $\text{OR}=2,4$ ) and prenatal steroids (43,4% vs. 25,5%;  $p=0,022$ ) was significantly higher in the cholestasis group. Maternal bile acid levels and treatment with ursodeoxycholic acid were not associated with neonatal respiratory distress.

**Conclusion:** There is a trend towards higher incidence of neonatal respiratory distress syndrome, especially if onset at lower gestational age. Iatrogenic onset of delivery brings additional risks for newborns. In this context, use of prenatal steroids may have masked true incidence of neonatal respiratory distress.

**Key words:** Intrahepatic cholestasis of pregnancy, respiratory distress syndrome of newborn, bile acids.

Acta Pediatr Port 2013;44(5):242-8

## Abreviaturas

AB- ácidos biliares  
 AUDC - ácido ursodesoxicólico  
 CIHG - colestase intra-hepática da gravidez  
 IG - idade gestacional  
 NA - não aplicável  
 RN - recém-nascido(s)  
 SDR - síndrome de dificuldade respiratória  
 TGP - transaminase glutâmico-pirúvica

## Introdução

A colestase intra-hepática da gravidez (CIHG) é uma síndrome caracterizada por prurido e colestase bioquímica ocorrendo na segunda metade da gravidez<sup>1,2</sup>. A incidência varia entre 0,1 a 1,5% na Europa e América do Norte até 9,2 a 15,6% na América do Sul, sendo particularmente elevada em países como o Chile e Bolívia<sup>1,3</sup>. Embora habitualmente sem sequelas para a mãe, a CIHG acarreta risco significativo para o feto e recém-nascido (RN), estando associada a morte fetal e perinatal, prematuridade, sofrimento fetal agudo, asfixia e síndrome de dificuldade respiratória (SDR) neonatal<sup>1,4,6</sup>.

A presença de prurido, envolvendo sobretudo as palmas das mãos e plantas dos pés, e elevação da concentração de ácidos biliares (AB) séricos acima de 10  $\mu\text{mol/L}$  são critérios essenciais para o diagnóstico<sup>2</sup>. A etiologia não está ainda bem estabelecida, mas parece ser multifatorial. Têm sido implicados fatores genéticos, hormonais e ambientais<sup>1,2,5</sup>. Os mecanismos subjacentes às manifestações fetais e neonatais não são bem conhecidos. Vários estudos mostraram associação entre os níveis de AB e o tempo de exposição do RN ao ambiente

de AB elevados, estando propostos modelos de risco<sup>4,7-9</sup>. As complicações para o feto e RN são praticamente inexistentes para níveis de AB maternos < 40  $\mu\text{mol/L}$ <sup>4,10</sup>.

O tratamento da mãe com ácido ursodesoxicólico (AUDC) é a única terapêutica com benefício significativo sobre o prognóstico perinatal<sup>11-13</sup>. Tem sido recomendada também a antecipação do parto no sentido de minimizar o tempo de exposição do RN à elevada concentração de AB<sup>1,7,10</sup>, o que pode, porém, acarretar risco acrescido para o RN.

O objetivo principal deste estudo foi determinar a associação entre CIHG e SDR neonatal numa maternidade portuguesa de nível III. Os objetivos secundários foram avaliar a relação entre SDR neonatal em filhos de mãe com CIHG, níveis maternos de AB e procedimentos perinatais inerentes, como antecipação e tipo de parto, corticoterapia pré-natal e tratamento materno com AUDC.

## Metodologia

Foi realizado um estudo caso-controlo, através da consulta dos processos clínicos das mães com diagnóstico de CIHG com seguimento e parto numa maternidade nacional de nível III entre 1 de janeiro de 2006 e 31 de dezembro de 2010, e dos respetivos RN. Consideraram-se como critérios de diagnóstico de CIHG prurido materno de início na segunda metade da gestação e concentração de AB maternos  $\geq 10 \mu\text{mol/L}$ <sup>2,4,7,8,14</sup> e/ou níveis de transaminase glutâmico-pirúvica (TGP) >52 U/L (segundo valor de referência utilizado pelo laboratório)<sup>11</sup>. Foram excluídas as grávidas com doença cutânea ou hepatobiliar prévias, nomeadamente dermatite atópica e infeção por citomegalovírus, vírus da imunodeficiência humana e outros vírus hepatotrópicos. Foi constituído um grupo controlo, incluindo RN de mães sem doença hepatobiliar, na razão de 1 caso para 2 controlos. Os dois grupos foram emparelhados para data de nascimento (diferença máxima de 1 mês), idade gestacional (IG) (diferença máxima de 1 semana) e peso ao nascimento (diferença máxima de 100 g). Foram analisadas as seguintes variáveis: IG (semanas completas), peso ao nascimento, níveis de TGP, bilirrubina direta e AB séricos, tempo de exposição, administração pré-natal de corticoides, tipo de parto, sofrimento fetal agudo, SDR, suporte respiratório, administração de surfactante e terapêutica materna com AUDC. Foi calculado o índice de risco para SDR e o termo de interação<sup>7,8</sup>:

$$\text{Índice de risco para SDR} = [\text{AB}]_{\text{pré-parto}} \times \text{TE} / \text{IG}$$

$$\text{Termo de interação} = [\text{AB}]_{\text{mãe}} \times [\text{AB}]_{\text{RN}}$$

em que [AB] é concentração sérica de ácidos biliares totais em  $\mu\text{mol/L}$ , TE é tempo de exposição (diferença entre IG ao nascimento e IG ao diagnóstico em dias) e IG é dada em dias.

O diagnóstico de SDR foi admitido com base em sinais clínicos, alterações radiográficas características e necessidade de oxigénio suplementar e/ou ventilação<sup>15</sup>. A prematuridade foi definida como IG inferior a 37 semanas. Considerou-se como sofrimento fetal agudo os casos com cardiocografia não tranquilizadora (taquicárdia ou bradicárdia, baixa varia-

bilidade, ausência de sinal, desacelerações tardias ou prolongadas), índice de Apgar inferior a 8 e líquido amniótico com mecónio. Os RN com SDR de causa primária não atribuível ao efeito pulmonar dos AB (sépsis, cardiopatia congénita, pneumotórax, derrame pleural) foram excluídos da análise caso-controlo.

A análise estatística foi realizada através do programa IBM® SPSS® Statistics 19 para *Microsoft Windows®* (IBM Inc. e SPSS Inc., Chicago, IL, EUA). As variáveis foram comparadas utilizando o teste do qui-quadrado para variáveis qualitativas e teste de Mann-Whitney para variáveis quantitativas. Para as variáveis quantitativas, os resultados são apresentados como mediana (1º quartil; 3º quartil). Foi considerado como estatisticamente significativo  $p < 0,05$ . Na análise bivariada de variáveis qualitativas, se mais de 20% das células da tabela tiveram número de casos esperados inferior a 5, impossibilitando a aplicação do teste do qui-quadrado, o valor de  $p$  é referido como “não aplicável”.

## Resultados

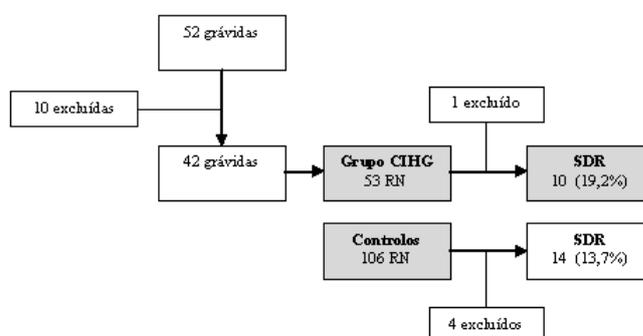
Durante os cinco anos abrangidos pelo estudo, ocorreram 27764 partos. A Figura 1 representa graficamente os principais resultados do estudo. Cinquenta e duas grávidas tiveram diagnóstico de CIHG. Após consulta dos dados clínicos, foram excluídas 10 grávidas: 4 por incumprimento dos critérios de diagnóstico (valores laboratoriais), 2 por infeção a citomegalovírus, 1 por infeção pelo vírus da hepatite C, 1 por infeção pelo vírus da imunodeficiência humana e 2 por dados clínicos incompletos. Foram incluídos 53 RN filhos das 42 mães com CIHG, sendo o grupo controlo constituído por 106 RN. Três grávidas tiveram, cada uma, duas gestações complicadas por CIHG durante o período do estudo; os RN de duas delas foram incluídos no estudo e a terceira grávida tinha tido uma gestação anterior com morte intrauterina. A incidência de CIHG foi de 0,15%.

**Quadro I.** Caracterização demográfica e dos parâmetros perinatais dos recém-nascidos do grupo colestase intra-hepática da gravidez e dos controlos (n=159; testes do qui-quadrado e Mann-Whitney).

	CIHG (n=53)	Controlos (n=106)	<i>p</i>	<i>Odds ratio</i>
Sexo feminino	62,3%	54,7%	0,365	-
Idade gestacional, semanas, mediana (1ºQ; 3º Q)	36,0 (34,0; 37,0)	36,0 (34,0; 37,0)	0,982	-
Peso ao nascimento, g, mediana (1ºQ; 3º Q)	2635,0 (2177,5; 2995,0)	2520,0 (2188,7; 2961,2)	0,548	-
Parto desencadeado iatrogenicamente	69,8%	40,6%	0,001	3,4 IC: [1,7-6,8]
Cesariana	66,0%	44,3%	0,01	2,4 IC: [1,2-4,8]
I. Apgar 5' <8	0,0%	3,7%	NA	-
Gemelaridade	41,5%	22,6%	0,014	2,4 IC: [1,2-5,0]
Betametasona	43,4%	25,5%	0,022	-
Surfactante	1,9%	2,8%	NA	-

CIHG, colestase intra-hepática da gravidez; NA, não aplicável.

O Quadro I resume os dados demográficos e perinatais para cada um dos grupos. Não houve diferença significativa relativamente ao sexo, peso ao nascimento e IG, sendo igual a proporção de prematuros (62,3% nos dois grupos;  $p=1,000$ ). Apenas 4 RN tiveram índice de Apgar inferior a 8 (6 num caso e 7 em 3 casos, todos no grupo controlo). A proporção de gémeos era significativamente maior no grupo CIHG (11 vs. 12 pares de gémeos). No grupo CIHG foi significativamente mais frequente a corticoterapia pré-natal, o parto desencadeado iatrogenicamente e o parto por cesariana. O principal motivo referido para parto desencadeado iatrogenicamente no grupo de estudo foi CIHG (45,9% dos casos). Não houve diferença entre os dois grupos relativamente à administração de surfactante. A incidência de sofrimento fetal agudo no grupo CIHG foi maior do que nos controlos, mas sem significado estatístico (22,6% vs. 12,3%;  $p=0,091$ ).



**Figura 1.** Representação esquemática dos principais resultados. CIHG, colestase intra-hepática da gravidez; SDR, síndrome de dificuldade respiratória.

Na análise de incidência de SDR (Figura 1), foi excluído no grupo CIHG um RN com diagnóstico de sépsis e no grupo controlo foram excluídos 2 RN com cardiopatia congénita, 1 com derrame pleural e 1 com pneumotórax.

A incidência de SDR na amostra total foi 15,6% (excluídos os 5 RN com SDR atribuível a outras causas), sendo tendencialmente maior no grupo CIHG, mas sem diferença estatisticamente significativa (10/52 (19,2%) vs. 14/102 (13,7%);  $p=0,375$ ). A clínica de SDR teve início no primeiro dia de vida em todos os casos. O Quadro II resume os dados referentes ao suporte respiratório no grupo CIHG e no grupo controlo. Todos os RN ventilados fizeram algum período de ventilação não invasiva. Não houve diferença significativa quanto à necessidade de ventilação nem à sua duração. A oxigenoterapia foi menos frequente no grupo CIHG, mas a mediana e o 3º quartil da  $FiO_2$  máxima foram mais elevados neste grupo.

Quase todas as grávidas com CIHG (95%) foram submetidas a terapêutica com AUDC, sem diferença significativa entre os grupos de mães de RN com e sem SDR (80,0% vs. 76,2%; dose mediana 750 mg por dia em ambos os grupos,  $p=0,058$ ).

O doseamento de AB foi feito em apenas um RN, que teve SDR. O seu nível de AB foi 5,6  $\mu\text{mol/L}$  e o termo de interação foi 65,5. Não foi portanto possível determinar o termo de interação nos restantes RN.

**Quadro II.** Suporte ventilatório e oxigénio suplementar nos recém-nascidos com síndrome de dificuldade respiratória ( $n=24$ , testes do qui-quadrado e Mann-Whitney).

	Grupo CIHG com SDR ( $n=10$ )	Controlos com SDR ( $n=14$ )	$p$
Oxigénio suplementar	50,0%	92,9%	NA
$FiO_2$ máxima, %, mediana (1ºQ; 3ºQ)	34,0 (24,0; 75,0)	25,0 (23,5; 29,0)	0,294
Ventilação	60,0%	50,0%	NA
Ventilação invasiva	20,0%	14,3%	NA
Dias de ventilação total, mediana (1ºQ; 3ºQ)	3,5 (1,0; 7,0)	3,0 (1,0; 7,0)	0,884

CIHG, colestase intra-hepática da gravidez; NA, não aplicável.

Na análise comparativa entre os RN do grupo CIHG com e sem SDR, os níveis maternos de TGP, bilirrubina direta e AB não foram significativamente diferentes nos dois grupos (Quadro III). Apenas 3 RN no grupo CIHG e 12 RN no grupo controlo tinham AB maternos  $\geq 40 \mu\text{mol/L}$ . A proporção de gémeos no grupo com SDR foi maior (50,0% vs. 38,1%;  $p=NA$ ), mas não se verificaram níveis de AB mais elevados nos gémeos com CIHG (mediana 18,7 vs. 33,9;  $p=0,088$ ). Todos os casos de CIHG tiveram início na segunda metade da gravidez (mínimo 23 semanas). A IG ao diagnóstico de CIHG dos RN com SDR foi mais baixa (30,5 vs. 33,5 semanas;  $p=0,024$ ) (Figura 2A), mas o tempo de exposição não foi mais longo (10,5 vs. 14,0 semanas;  $p=0,831$ ). Calculando o índice de risco de SDR, os valores variaram entre 0,4 e 6,2 no grupo com SDR e 0,04 e 13,9 no grupo sem SDR, sendo as medianas nos dois grupos 1,4 (0,4; 2,6) e 1,8 (0,4; 2,7), respetivamente ( $p=0,812$ ) (Figura 2B).

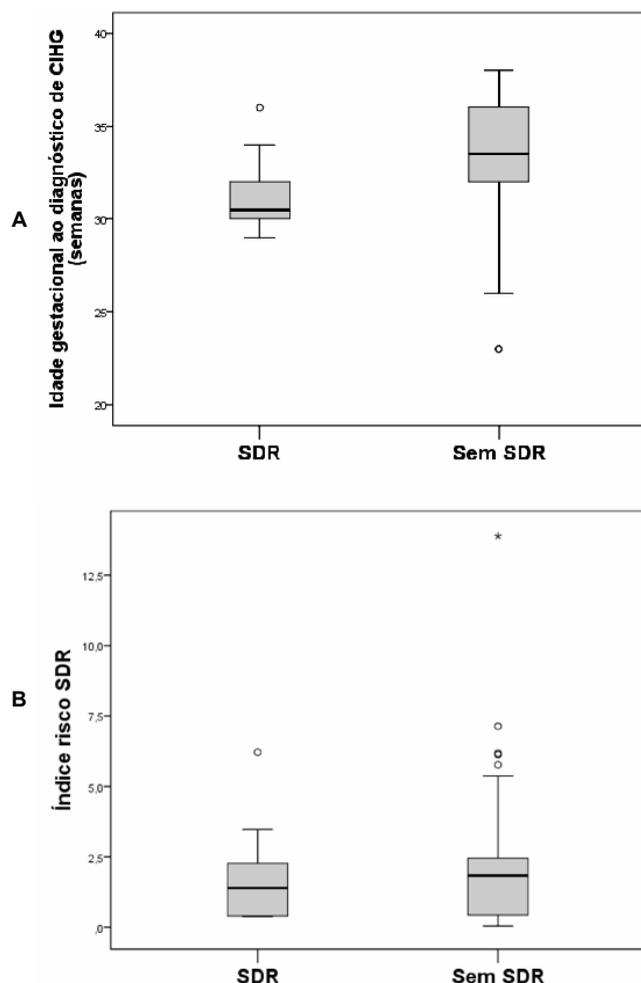
## Discussão

A CIHG é uma entidade pouco frequente na Europa, com incidência entre 0,1 e 1%, semelhante à encontrada no nosso estudo<sup>2</sup>. Embora seja habitualmente benigna para a mãe, as consequências para o feto podem ser graves, sendo reportada prematuridade em 19 a 60%, sofrimento fetal em 22 a 33% e morte intrauterina em 0,4 a 4,1%<sup>1,12</sup>. Na nossa amostra, a mediana da IG foi 36 semanas e a proporção de prematuros, tanto no grupo CIHG como no grupo controlo, foi elevada. Os dois grupos foram emparelhados para IG, com o objetivo de eliminar o seu efeito na incidência de SDR. Embora a prematuridade seja reconhecida como uma complicação de CIHG, a elevada incidência de prematuridade na nossa amostra pode dever-se às recomendações de antecipação do parto para as 36-38 semanas<sup>1,10,12</sup>. A associação estatisticamente significativa entre CIHG, parto desencadeado iatrogenicamente e parto por cesariana suportam esta hipótese. Houve uma significativa maior proporção de RN do grupo CIHG submetida

**Quadro III.** Valores laboratoriais das mães com colestase intra-hepática da gravidez considerando os grupos de recém-nascidos com e sem dificuldade respiratória. ( $n=52/53$ , teste de Mann-Whitney).

	SDR ( $n=10$ )	Sem SDR ( $n=42$ )	$p$
TGP, U/L, mediana (1ºQ; 3ºQ)	160,5 (90,2; 321,2)	156,0 (96,5; 315,2)	0,871
Bilirrubina direta, mg/dL, mediana (1ºQ; 3ºQ)	0,1 (0,1; 0,2)	0,1 (0,1; 0,3) ( $n=40$ )	0,309
AB, $\mu\text{mol/L}$ , mediana (1ºQ; 3ºQ)	17,5 (12,9; 45,9)	25,3 (14,2; 46,7) ( $n=41$ )	0,687

SDR, síndrome de dificuldade respiratória; AB, ácidos biliares totais.



**Figura 2:** (A) Idade gestacional ao diagnóstico de colestase intra-hepática da gravidez (em semanas completas); a mediana é 30,5 semanas no grupo de recém-nascidos com dificuldade respiratória e 33,5 semanas no grupo sem dificuldade respiratória. (B) Índice de risco de síndrome de dificuldade respiratória (calculado segundo a fórmula apresentada na secção População e Métodos) nos recém-nascidos filhos de mães com colestase intra-hepática da gravidez com e sem dificuldade respiratória; sem diferença significativa entre as medianas (1,4 e 1,8, respetivamente). CIHG, colestase intra-hepática da gravidez; SDR, síndrome de dificuldade respiratória.

a indução da maturação pulmonar com betametasona, o que pode refletir uma tendência para prematuridade espontânea ou para antecipação iatrogénica do parto. Estes dados coadunam-se com a discussão sobre os riscos e benefícios da antecipação do parto, atendendo a que a baixa IG é um conhecido fator de risco para várias complicações neonatais, incluindo SDR. O sofrimento fetal agudo, outra das possíveis complicações de CIHG, foi quase duas vezes mais frequente neste grupo, embora sem significado estatístico.

A etiologia não é bem conhecida, mas será provavelmente multifatorial, estando envolvidos fatores genéticos, hormonais e ambientais. O papel dos fatores genéticos é corroborado pela existência de casos familiares, pela maior incidência de CIHG em determinados grupos étnicos e pela recorrência da patologia em gestações subsequentes<sup>1,3</sup>, como aconteceu em três das grávidas da nossa amostra. Têm sido implicados vários genes, como o gene do transportador canalicular de fosfolípidos (*multidrug resistance protein 3*, *MDR3*), o

gene do exportador de AB (*bile salt export pump*, *BSEP*) e o gene *PXR* (*pregnane X receptor*), que regula vários outros genes envolvidos no metabolismo dos AB<sup>1,2,5,16</sup>. As hormonas sexuais femininas, cujos níveis são mais elevados durante o terceiro trimestre e nas gestações múltiplas (situações em que a incidência de CIHG é também maior) inibem os transportadores de AB em mulheres com predisposição genética<sup>1-3</sup>. O nosso estudo revelou uma maior proporção de gestações gemelares no grupo CIHG, com tendência para maior incidência de SDR, mas os níveis maternos de AB não foram mais elevados. Estes dados podem sugerir outro mecanismo subjacente ao desenvolvimento de SDR nas gestações múltiplas, mas serão contudo difíceis de valorizar, dado que não se encontrou associação entre os níveis de AB e a ocorrência de SDR. A influência de fatores ambientais é sugerida pela maior prevalência nos meses de inverno<sup>11</sup>.

A doença caracteriza-se classicamente por 1) prurido de início na segunda metade da gravidez não atribuível a outras causas, 2) AB  $\geq 10$   $\mu\text{mol/L}$  e 3) resolução do quadro após o parto<sup>1,2,7,8</sup>. Os níveis séricos de AB totais são o principal parâmetro laboratorial para o diagnóstico<sup>1,4,11</sup>. Vários estudos mostraram correlação entre complicações fetais e concentrações de AB  $\geq 40$   $\mu\text{mol/L}$ <sup>4,10</sup>. As restantes enzimas hepáticas são marcadores menos fiáveis. A fosfatase alcalina encontra-se fisiologicamente elevada durante a gravidez devido ao aumento da produção a nível da placenta e osso. Num estudo prospetivo por Brites *et al* realizado em Portugal, a gama-glutamil transpeptidase mostrou uma sensibilidade de apenas 54%; a TGP e a bilirrubina direta mostraram sensibilidade, especificidade e valores preditivos positivo e negativo superiores a 90%<sup>11</sup>. A TGP habitualmente atinge níveis 2 a 15 vezes o limite superior do normal<sup>1</sup>, apresentando um coeficiente de correlação com os AB de 0,349<sup>4</sup>. Estes factos levaram-nos a incluir o nível de TGP nos critérios de seleção das grávidas, embora não tenha havido diferença significativa das medianas entre as mães de RN com e sem SDR. Por outro lado, a icterícia é pouco frequente e o aumento da bilirrubina é geralmente ligeiro (2 a 4 vezes o limite superior do normal)<sup>1,12</sup>.

Embora as complicações maternas sejam pouco frequentes, as consequências para o feto e RN podem ser graves, estando descritos morte fetal e perinatal, prematuridade, sofrimento fetal agudo, asfixia e SDR<sup>1,4-6</sup>. Os níveis elevados de AB maternos levam a um anormal transporte placentário dos mesmos, com aumento do fluxo da mãe para o feto. Ocorre ainda alteração da produção hormonal placentária e constrição dos vasos coriônicos, o que seria causa de anóxia<sup>1,3</sup>.

O SDR neonatal afeta cerca de 1% dos RN na população geral<sup>17</sup>. A frequência na nossa amostra foi superior, provavelmente um viés decorrente de se tratar de uma maternidade de nível III. Os mecanismos que levam ao aparecimento de SDR nos RN filhos de mãe com CIHG não são bem conhecidos. Vários estudos, sobretudo em modelos animais, têm sugerido as hipóteses de lesão química direta do epitélio alveolar pelos AB e diminuição da produção de surfactante por inversão da ação da fosfolipase  $A_2$ <sup>8,14,18,19</sup>. Zecca *et al* demonstraram num estudo prospetivo que RN filhos de mãe com CIHG que desenvolveram SDR tinham AB detetáveis no lavado bron-

coalveolar, ao contrário dos RN com SDR filhos de mãe sem CIHG e dos RN ventilados por causas extrapulmonares, cujos níveis de AB eram indetectáveis<sup>14</sup>. Estas hipóteses são ainda suportadas pela melhoria clínica do SDR com a administração intratraqueal de surfactante<sup>19</sup>. Na literatura, a incidência de SDR em RN filhos de mãe com CIHG tem sido reportada entre 2,6% e 28,6%, semelhante à encontrada no nosso estudo (19,2%)<sup>6-8</sup>. A incidência de SDR foi tendencialmente maior no grupo CIHG, apesar de não se ter encontrado uma associação estatisticamente significativa. A gravidade de SDR (dada pela necessidade de suporte respiratório) também não foi maior no grupo CIHG, embora se tenha verificado tendência para necessidade de FiO<sub>2</sub> mais elevada neste grupo. A administração pré-natal de betametasona, mais frequente no grupo CIHG e possivelmente já seguindo uma estratégia de antecipação do parto, pode ter contribuído para uma incidência de SDR mais baixa e não significativa.

No presente estudo, a mediana de AB não foi superior nos RN com SDR filhos de mãe com CIHG comparativamente aos sem SDR, mas nos RN que tiveram SDR verificou-se que a CIHG iniciou-se mais cedo durante a gestação. Outros estudos têm mostrado associação entre exposição prolongada do feto ao ambiente adverso de AB maternos elevados e a ocorrência de SDR e de outras complicações<sup>7,9</sup>. Neste contexto, foi proposto um índice de risco para SDR ( $[AB]_{\text{pré-parto}} \times \text{tempo exposição} / IG$ ), com um valor-limite de 9, acima do qual o risco de SDR seria de 66,7%<sup>7</sup>. O nosso estudo não conseguiu encontrar relação entre estas variáveis; adicionalmente, todos os RN com SDR filhos de mãe com CIHG tinham índices de risco inferiores a 9.

Várias terapêuticas têm sido propostas, como colestiramina, fenobarbital, dexametasona e S-adenosilmetionina. No entanto, O AUDC é o único fármaco com benefício significativo sobre os sintomas maternos e o prognóstico perinatal<sup>1,12,13</sup>. O AUDC estimula a expressão dos transportadores canaliculares de AB e melhora o seu transporte feto-materno através da placenta, reduzindo os níveis séricos<sup>13,20</sup>. De acordo com as recomendações atuais, a quase totalidade das grávidas fizeram terapêutica com AUDC, com igual proporção no grupo de mães de RN com e sem SDR. Esta terapêutica quase universal na nossa amostra pode ter contribuído para uma menor incidência de SDR nos RN filhos de mães com CIHG.

O presente estudo mostra tendência para associação entre CIHG e SDR neonatal, apesar de não significativa, e lança a discussão sobre os riscos e benefícios da recomendação de antecipação do parto para as 36-38 semanas. Por se tratar de um estudo retrospectivo, verificou-se dificuldade na obtenção dos dados para todos os pares mãe-RN, sobretudo em tempos coincidentes, o que provavelmente limitou o estabelecimento de associações entre as variáveis. A baixa incidência de CIHG na nossa amostra, apesar de semelhante à descrita na literatura para a Europa, condicionou a significância estatística dos dados. Estas limitações poderão ser ultrapassadas através da realização de estudos prospetivos multicêntricos com uma amostra mais alargada.

## Conclusão

A CIHG é uma entidade pouco frequente nos países europeus. Níveis maternos elevados de AB e exposição prolongada do feto a estes compostos têm sido associados à ocorrência de complicações para o feto e RN, incluindo SDR neonatal, com morbidade e mortalidade significativas. Uma vigilância cuidada da gravidez e das primeiras horas de vida do RN e a terapêutica materna com AUDC são cruciais para a prevenção e atuação precoce a fim de minimizar os efeitos destas complicações. As recomendações de antecipação do parto para as 36-38 semanas diminuem o tempo de exposição do RN ao ambiente nocivo de AB maternos elevados, mas a imaturidade pulmonar decorrente pode agravar o prognóstico. A realização de mais estudos, eventualmente prospetivos, multicêntricos ou estudos experimentais, poderá ajudar a esclarecer a etiopatogénese da CIHG e das complicações fetais e neonatais, trazendo novas possibilidades de prevenção.

**Agradecimentos:** Os autores agradecem à Dra. Isabel Nogueira e Dra. Ana Simões a disponibilização da lista de grávidas com diagnóstico de colestase intra-hepática da gravidez e ao Dr. Israel Macedo a colaboração no tratamento estatístico dos dados.

## Referências

- Kondrackiene J, Kupcinskas L. Intrahepatic cholestasis of pregnancy – current achievements and unsolved problems. *World J Gastroenterol* 2008;14:5781-8.
- Joshi D, James A, Quaglia A, Westbrook RH, Heneghan MA. Liver disease in pregnancy. *Lancet* 2010;375:594-605.
- Kroumpouzou G, Cohen LM. Specific dermatoses of pregnancy: an evidence-based systematic review. *Am J Obstet Gynecol* 2003;188:1083-92.
- Glantz A, Marschall HU, Mattsson LA. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: relationships between bile acid levels and fetal complication rates. *Hepatology* 2004;40:467-74.
- Hepburn IS. Pregnancy-associated liver disorders. *Dig Dis Sci* 2008;53:2334-58.
- 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;283:1219-25.
- Zecca E, De Luca D, Barbato G, Marras M, Tiberi E, Romagnoli C. Predicting respiratory distress syndrome in neonates from mothers with intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Early Hum Dev* 2008;84:337-41.
- Zecca E, De Luca D, Marras M, Caruso A, Bernardini T, Romagnoli C. Intrahepatic cholestasis of pregnancy and neonatal respiratory distress syndrome. *Pediatrics* 2006;117:1669-72.
- Oztekci D, Aydal I, Oztekci O, Okcu S, Borekci R, Tinar S. Predicting fetal asphyxia in intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Arch Gynecol Obstet* 2009;280:975-9.
- Lee RH, Kwok KM, Ingles S, Wilson ML, Mullin P, Incerpi M, et al. Pregnancy outcomes during an era of aggressive management for intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Am J Perinatol* 2008;25:341-5.

11. Brites D, Rodrigues CM, van-Zeller H, Brito A, Silva R. Relevance of serum bile acid profile in the diagnosis of intrahepatic cholestasis of pregnancy in an high incidence area: Portugal. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1998;80:31-8.
12. 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;143:757-62.
13. Brites D, Rodrigues CM, Oliveira N, Cardoso M, Graça LM. Correction of maternal serum bile acid profile during ursodeoxycholic acid therapy in cholestasis of pregnancy. *J Hepatol* 1998;28:91-8.
14. Zecca E, De Luca D, Baroni S, Vento G, Tiberi E, Romagnoli C. Bile acid-induced lung injury in newborn infants: a bronchoalveolar lavage fluid study. *Pediatrics* 2008;121:e146-9.
15. Walti H, Couchard M, Relier JP. Neonatal diagnosis of respiratory distress syndrome. *Eur Respir J* 1989;3:22s-26s.
16. Castaño G, Burgueño A, Fernández Gianotti T, Pirola CJ, Sookoian S. The influence of common gene variants of the xenobiotic receptor (PXR) in genetic susceptibility to intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Aliment Pharmacol Ther* 2010;31:583-92.
17. Ghafoor T, Mahmud S, Ali S, Dogar SA. Incidence of respiratory distress syndrome. *J Coll Physicians Surg Pak* 2003;13:271-3.
18. Porembka DT, Kier A, Sehlhorst S, Boyce S, Orłowski JP, Davis K Jr. The pathophysiologic changes following bile aspiration in a porcine lung model. *Chest* 1993;104:919-24.
19. Zecca E, Costa S, Lauriola V, Vento G, Papacci P, Romagnoli C. Bile acid pneumonia: a “new” form of neonatal respiratory distress syndrome? *Pediatrics* 2004;114:269-72.
20. Rodrigues CM, Marín JJ, Brites D. Bile acid patterns in meconium are influenced by cholestasis of pregnancy and not altered by ursodeoxycholic acid treatment. *Gut* 1999;45:446-52.