

Doenças hepáticas na grávida

Julieta Félix
Estágio de UCIP-2003
Interna de Gastreenterologia
Hospital Fernando Fonseca

Índice

Introdução	3
Alteração dos parâmetros laboratoriais durante a gravidez	4
Abordagem Diagnóstica	5
1. Padrão laboratorial	5
2. Idade gestacional	6
3. Manifestações clínicas	6
4. Métodos auxiliares de diagnóstico	7
Doenças Hepáticas Exclusivas da Grávida	9
1. Hiperemese da grávida	9
2. Colestase intrahepática da grávida	10
3. Esteatose aguda da grávida	12
4. Pré-eclâmpsia e eclâmpsia	14
5. Síndrome HELLP	16
6. Hemorragia intra-hepática e ruptura hepática espontânea da grávida	18
Doenças Hepáticas não-exclusivas da Grávida	21
1. Hepatite viral	21
Aguda	21
Crónica	21
2. Outras Doenças hepáticas crónicas	22
3. Doença litiásica e colecistite	22
Conclusão	23
Bibliografia	24
Registo clínico de admissão	25

Introdução

As doenças hepáticas complicam aproximadamente 1 em cada 1000 gestações. Elas abrangem um conjunto de patologias diversas que incluem as exclusivas da mulher grávida, as que surgem por coincidência durante a gravidez e aquelas pré-existentes. Apresentam-se com uma gravidade distinta, indo desde situações benignas a potencialmente fatais, podendo representar um importante desafio diagnóstico. A obtenção de um diagnóstico correcto, com a maior celeridade possível, é de crucial importância, uma vez que a sua não concretização pode determinar um aumento da morbilidade e mortalidade, tanto materna como fetal.

Esta monografia tem como objectivo abordar algumas das principais doenças hepatobiliares que podem afectar a mulher grávida, começando por rever entidades exclusivas da gravidez, tais como a hiperemese gravídica, a colestase intra- hepática da grávida, a esteatose hepática aguda da gravidez, a pré-eclâmpsia/eclâmpsia e o síndrome HELLP. Faz-se também uma breve menção às doenças hepáticas coincidentes com a gravidez, incluindo hepatite viral, hepatite auto-imune, cirrose biliar primária, doença de Wilson, litíase biliar, síndrome Budd-Chiari e síndrome de Dubin – Johnson.

Este tema, que à partida pode parecer de menor importância no âmbito de uma UCI dada a pequena percentagem de grávidas internadas nestas Unidades, torna-se pertinente se considerarmos que uma vigilância e monitorização contínua destas situações de risco e, uma actuação eficaz e atempada, pode reverter numa significativa diminuição das complicações maternas e fetais.

Alteração dos parâmetros laboratoriais durante a gravidez

Muitos parâmetros laboratoriais aparecem alterados durante a gravidez quando comparados com os valores standardizados para uma população não grávida. Devido ao aumento do volume sanguíneo circulante, os níveis de hematócrito, ureia, albumina e proteínas totais estão diminuídos. As concentrações de fibrinogénio, ceruloplasmina, transferrina e proteínas de ligação estão aumentadas, assim como o número de leucócitos. No entanto, importantes marcadores de doença hepática permanecem dentro dos parâmetros normais, incluindo a transaminase glutâmico-oxaloacética (TGO), a transaminase glutâmico-piruvica (TGP), a desidrogenase láctica (LDH), a bilirrubina, a gama-glutamil transpeptidase (γ -GT), a 5-nucleotidase e o tempo de protrombina. Os valores médios para a TGO, bilirrubina e γ -GT são inclusivé inferiores em mulheres grávidas comparados com controlos de populações não grávidas. Os valores da fosfatase alcalina aumentam cerca de 2-4 vezes, sobretudo devido à produção placentária, mas esses valores retornam ao normal cerca de três semanas após o parto. Também está documentado a ocorrência de dislipidémia, com níveis de colesterol aumentando cerca de 50% no 3º trimestre, e níveis de triglicéridos aumentando duas a três vezes o valor normal.

Quadro 1:

Valores laboratoriais normais dos enzimas hepáticos				
Enzimas hepáticos	Não-grávidas	Trimestre		
		1º	2º	3º
TGO (UI/L)	7- 40	10- 27	10- 28	11- 29
TGP (UI/L)	0- 40	6- 30	6- 29	6- 28
Bilirrubina (μ mol/L)	0- 17	4- 15	3- 12	3- 14
F.alcalina (UI/L)	30- 130	32- 100	43- 135	133- 418
γ -GT (UI/L)	11- 50	5-37	5- 43	3- 41

Abordagem diagnóstica

Ao observarmos pela primeira vez uma mulher grávida com suspeita de doença hepatobiliar, existem quatro questões às quais se torna essencial responder para chegar ao diagnóstico:

- Qual o padrão e gravidade das alterações laboratoriais hepáticas?
- Em que idade gestacional é que surgiram essas alterações?
- Que doenças hepáticas não relacionadas com a gravidez podem cursar com esse padrão de alterações?
- Que sinais e sintomas presentes nos podem orientar para um determinado diagnóstico?

1. Padrão laboratorial

As alterações bioquímicas hepáticas caem em três categorias, uma distinção que é útil para estabelecer a etiologia da doença hepática: padrão hepatocelular no qual predomina o aumento das transaminases, geralmente associado a necrose dos hepatócitos, e que é encontrado na hepatite viral ou auto-imune, hepatite tóxica/medicamentosa e na isquemia (enfarte hepático, trombose da veia porta, choque); padrão colestático associado a um aumento desproporcionado da fosfatase alcalina e gama-GT relativamente ao aumento das transaminases, observado em presença de obstrução das vias biliares ou de incapacidade dos hepatócitos em excretarem bilirrubina ou ácidos biliares; padrão misto com elevação concomitante das transaminases e da fosfatase alcalina

Quadro 2- Padrões de alterações das provas hepáticas na grávida:

Colestase	Elevação discreta das transaminases	Elevação significativa das transaminases
Dubin-Johnson Hiperemese gravídica Colestase IH da grávida Coledocolitíase Hepatopatia tóxico-farmacológica	Esteatose hepática da gravidez Preeclâmpsia/Eclâmpsia HELLP Ruptura hepática espontânea Budd-Chiari Hiperemese gravídica Colestase IH grávida Hepatopatia tóxico-farmacológica Doença hepática crônica	HELLP com enfarte hepático extenso Budd-Chiari com trombose da veia porta Ruptura hepática espontânea Hepatopatia tóxico-farmacológica

2. Idade gestacional

A idade gestacional é o melhor guia para o diagnóstico diferencial da doença hepática na mulher grávida

As doenças hepáticas exclusivas da gravidez surgem em alturas específicas (Quadro 3). Pelo contrário, doenças hepáticas que são apenas coincidentes surgem em qualquer altura durante a gravidez.

Quadro 3- Distribuição das doenças hepáticas nos vários trimestres:

1º e 2ª Trimestre	3º trimestre
Hiperemese gravídica Colestase IH da grávida Dubin-Johnson	Colestase IH grávida Dubin- Johnson Esteatose hepática na grávida Pré eclâmpsia/Eclâmpsia HELLP Ruptura hepática espontânea Budd- Chiari

3. Manifestações clínicas

A história clínica é essencial para ajudar a distinguir as doenças hepáticas na grávida (Quadro 4). Em particular, deve-se pesquisar a presença, natureza e gravidade dos seguintes achados: náuseas e vômitos, anorexia, febre, dor abdominal, prurido, alterações do estado de consciência, aumento de peso e edemas, HTA de instalação recente. A história pregressa deve incluir a procura de alterações prévias das provas hepáticas ou icterícia, história de transfusões, drogas ev, consumo de álcool, medicamentos incluindo antibióticos e analgésicos e antecedentes de sensibilidade a ACO.

Durante o exame físico é importante medir a tensão arterial, o peso e avaliar a presença de icterícia e edemas. Recorda-se que certos estigmas de doença hepática, como as aranhas vasculares e o eritema palmar, são sinais normais na grávida e desaparecem rapidamente após o parto.

Quadro 4- Sinais e sintomas de doença hepática na grávida:

Sinais e sintomas	Relacionadas com a gravidez	Não relacionadas com a gravidez
Prurido	Colestase IH grávida	Cirrose biliar 1ª Hepatite tóxica
Icterícia	Hipermese gravídica Colestase IH grávida Dubin-Johnson Esteatose hepática aguda Pré eclâmpsia/Eclâmpsia HELLP	Coledocolitíase Hepatite aguda viral Hepatite tóxica Exacerbação de doença hepática pré-existente: hepatite crónica, autoimune, doença de Wilson, cirrose biliar 1ª
Dor abdominal (QSDtº ou epigastro)	Esteatose hepática aguda Pré-eclâmpsia/Eclâmpsia HELLP Ruptura hepática aguda Budd-Chiari	Patologia das vias biliares Refluxo gastroesofágico Hepatite aguda viral Doença péptica
Nauseas e/ou vômitos	Hipermese gravídica Esteatose hepática aguda Pré-eclâmpsia/Eclâmpsia HELLP	Patologia das vias biliares Hepatite aguda viral Hepatite tóxica
Trombocitopénia e/ou CID	Esteatose hepática aguda Pré-eclâmpsia/Eclâmpsia HELLP (3)	Cirrose hepática PTT Síndrome hemolítico urémico

4. Métodos auxiliares de diagnóstico

A avaliação laboratorial da doença hepática na grávida inclui os seguintes doseamentos: TGO, TGP, fosfatase alcalina, gama-GT, bilirrubina total e fracções, LDH, albumina, hemograma, plaquetas, factor V e tempo de protrombina, sendo este o teste mais importante para avaliação da função hepática. Elevações do tempo de protrombina de três ou mais segundos são preocupantes e podem preceder outras manifestações de falência hepática aguda ou coagulação intravascular disseminada.

As serologias virais são importantes para detectar hepatite aguda ou crónica viral, nomeadamente a determinação de anticorpos anti-VHA IgM, anti-HBs, anti-HBc, anti-HBE, Ag HBs e AgHBe; anti-VHC IgM e IgG e se necessário determinação do RNA do VHC, assim como a pesquisa de infecção por VEB, CMV e VHS.

Outros marcadores importantes para detectar doença hepática não relacionada com a gravidez incluem os autoanticorpos antimitocôndriais (AMA) presentes na cirrose biliar primária, anti-nucleares (ANA), anti-músculo liso (ASMA) e anti LKM1 na doença hepática AI e aumento de ceruloplasmina na doença de Wilson.

A Ecografia hepatobiliar é um meio auxiliar de diagnóstico, não invasivo, muito importante pela sua sensibilidade em detectar coledocolitíase, lama biliar, dilatação das vias biliares, assim como hematomas subcapsulares ou líquido livre sugestivo de ascite ou ruptura hepática.

A Biópsia hepática só deve ser executada em casos de dilema diagnóstico que implique diferenças da abordagem, nomeadamente no que refere à decisão da data ideal para a indução do parto. É particularmente útil para fazer o diagnóstico de esteatose hepática da grávida em casos de apresentação atípica ou para excluir hepatite viral ou autoimune mas, na prática, raramente é executada.

Doenças hepáticas exclusivas da grávida

1. Hiperemese da grávida

Perante a presença de alteração das provas de função hepática no 1º trimestre deve-se pensar na Hiperemese gravídica como diagnóstico diferencial

A náusea é tão comum no início da gravidez que o “enjoo matinal” é tido como um sinal precoce de gravidez. Em casos extremos esta situação leva a náuseas e vômitos incoercíveis, com desidratação e cetose.

A hiperemese gravídica ocorre geralmente durante o primeiro trimestre mas pode surgir tão tarde como a 20ª semana de gestação. O atingimento hepático é comum mas não universal, observando-se aumento das transaminases em cerca de 50% das grávidas hospitalizadas, geralmente com valores $<200\text{UI/L}$, discreta hiperbilirrubinemia ($<4\text{mg/dl}$), à custa de ambas as fracções e, por vezes, elevação da fosfatase alcalina até 2x o normal. A icterícia é rara. A fisiopatologia é desconhecida.

O diagnóstico diferencial deve incluir doenças hepatobiliares que cursem com náuseas, tais como hepatite vírica ou colecistite.

A biópsia hepática é normal ou mostra alterações inespecíficas.

Actualmente, o prognóstico é bom não ocorrendo efeitos deletérios para a mãe e feto assim como aumento da prematuridade ou anomalias fetais. Os valores laboratoriais retornam ao normal alguns dias após o início da alimentação.

A abordagem terapêutica é empírica e dirigida para os sintomas, com pausa alimentar e hidratação ev. Em casos raros existe necessidade de alimentação parentérica. Existem relatos de benefício com corticoterapia, assim como com terapêutica antiemética.

2. Colestase intra-hepática da grávida

A colestase da grávida é frequente, e deve ser considerada no diagnóstico diferencial das alterações das provas hepáticas com início no 2º trimestre

A colestase intra-hepática da grávida surge em média por volta das 30 semanas de gestação, mas pode surgir mais cedo a partir da 13ª semana.

A prevalência desta patologia varia desde 0.7% nos EUA até 6.5% no Chile. Trata-se de uma patologia multifactorial onde a hereditariedade desempenha um papel importante. Está descrito uma incidência aumentada desta patologia em mulheres que têm uma sensibilidade aumentada aos efeitos colestáticos dos estrogénios.

O sintoma cardinal é o prurido (pruritus gravidarum), que ocorre isoladamente em 80% dos casos, envolvendo o tronco, extremidades, palmas das mãos e plantas dos pés. O prurido pode ser muito intenso exacerbando-se com frequência à noite. A icterícia é inconstante afectando 20 a 40% das mulheres, consoante diferentes series, surgindo uma a quatro semanas após o início do prurido. Também pode ocorrer anorexia, mal-estar geral, desconforto abdominal, colúria e acolia. Em situações mais graves pode ocorrer malabsorção com esteatorreia, podendo estar associada a deficiência de vitamina K, levando a um aumento do tempo de protrombina e a risco acrescido de hemorragia pós-parto.

A presença de alterações das provas hepáticas é essencial para fazer o diagnóstico de colestase intrahepática da grávida. Os níveis de bilirrubina podem estar elevados, mas só raramente são superiores a 6mg/dl. A fosfatase alcalina pode atingir 4x os valores normais e as transaminases 2 a 4x o normal. Um aumento de 10- 100x o normal na concentração sérica dos ácidos biliares totais pode ser a primeira ou a única alteração laboratorial encontrada.

A Colestase intra-hepática é um diagnóstico de exclusão e outras causas de colestase devem ser excluídas através da realização de uma Ecografia hepatobiliar, tais como litíase das vias biliares ou obstrução extrínseca das mesmas.

A biópsia hepática raramente é necessária para fazer o diagnóstico e, quando efectuada mostra geralmente colestase, com inflamação mínima ou ausente.

Abordagem terapêutica

A única terapêutica “curativa” é a indução do parto.

O principal objectivo é aumentar a sobrevivência fetal com o menor aumento possível da morbilidade materna. A grávida deve ser informada sobre os riscos fetais e sobre a necessidade de uma vigilância frequente do bem estar materno e fetal com base na realização regular de provas de função hepática, incluindo o doseamento do tempo de protrombina e, na monitorização não invasiva do bem-estar fetal. Existem evidências crescentes que a mortalidade fetal é substancialmente reduzida pela indução do parto antes das 38 semanas de gestação. A administração de vitamina K à mãe reduz o risco de hemorragia pós-parto materna e fetal.

A terapêutica farmacológica visa sobretudo o alívio do prurido materno. Vários fármacos têm sido utilizados com resultados discutíveis. O ácido ursodesoxicólico administrado em doses de 15mg/Kg/dia tem sido o fármaco de eleição na colestase intra-hepática, uma vez que não só melhora o prurido mas também as alterações das provas hepáticas, no entanto, este fármaco ainda não foi aprovado para administração na mulher grávida. A colestiramina, tomada em doses divididas num total de 10-12gr/dia pode ajudar a aliviar o prurido, no entanto, pode aumentar a malabsorção associada, sendo por isso necessário associar a administração parentérica de vitamina K. Outros fármacos potenciais para o alívio do prurido, tais como o ursodiol e a dexametasona têm sido testados, em estudos não controlados, mas ainda não existem dados que concluam a sua segurança e eficácia para utilização na grávida.

Prognóstico

A Colestase intra-hepática está associada a um aumento da prematuridade cuja incidência é de 12-44%, a sofrimento fetal (16-25%) e a aumento da mortalidade fetal (1.3-3.5%).

Os sintomas de colestase geralmente desaparecem dentro de dois dias após o parto e a bilirrubina e fosfatase alcalina regressam aos valores normais 4-6 semanas após o mesmo.

A Colestase intra-hepática ocorre em cerca de 60-70% das gestações seguintes.

3. Esteatose aguda da grávida

Doentes com esteatose hepática grávida têm uma disfunção hepática verdadeira, e podem ou não, ter sinais de pré-eclâmpsia ou síndrome HELLP

A esteatose aguda da grávida é rara surgindo com uma incidência de 1:13.000 gestações. É uma condição potencialmente fatal, associada a 18% de mortalidade materna e a 23% de mortalidade fetal. Esta patologia é mais frequente em primíparas e está associada à pré-eclâmpsia (30-60% dos casos), ao sexo fetal masculino (3:1), à gravidez múltipla (9-25%) e à obesidade materna. Os sintomas surgem em média por volta da 36ª semana, estando relatados casos com início às 28 semanas e também no pós-parto imediato. Um estudo recente mostrou que num subgrupo de mulheres heterozigóticas para a deficiência do enzima desidrogenase 3-hidroxy CoA de longa cadeia, com esteatose aguda da grávida, quase sempre há coexistência de HELLP.

Os sintomas associados a esta situação são inespecíficos podendo levar a um atraso no diagnóstico. Náuseas e vômitos estão presentes em cerca de 70% dos casos, dor abdominal no quadrante superior direito ou epigastro em 50-80%, e por vezes está presente um síndrome “gripal-like” com mal-estar e anorexia. A icterícia geralmente surge uma a duas semanas após o início destes sintomas mas, o prurido é raro. Por vezes ocorre evolução para falência hepática aguda com encefalopatia, falência renal, pancreatite, hemorragia gastrointestinal ou genitourinária, coagulação intravascular disseminada, hipoglicémia grave, convulsões, coma e morte. Está descrita a associação com diabetes insípido nefrogénica transitória.

Classicamente a esteatose hepática da grávida está associada a um aumento das transaminases de 3-10x o normal, a aumento da fosfatase alcalina e leucocitose neutrofílica acentuada (frequentemente $>15.000/\text{mm}^3$). Nos casos mais graves pode ocorrer aumento dos produtos de degradação da fibrina, diminuição da antitrombina III, bem como características laboratoriais sugestivas de CID.

A biópsia hepática não está indicada para fazer o diagnóstico; no entanto se efectuada a histologia hepática mostra esteatose microvesicular, sobretudo na zona central dos hepatócitos.

Os principais diagnósticos diferenciais fazem-se com outras causas de falência hepática aguda, tais como o síndrome HELLP, pré-eclâmpsia grave, hepatite vírica, toxicidade hepática, intoxicação por paracetamol, hepatite alcoólica entre outras.

Abordagem terapêutica

O tratamento consiste na indução imediata do parto, com internamento numa UCI. É importante tratar a hipoglicémia ou a CID antes de induzir o parto, porque ambas representam situações de risco susceptíveis de necessitar de terapêutica agressiva com Dextrose a 50%, PFC e albumina. Pode ser necessário terapêutica de suporte durante os primeiros dias do pós-parto. Em caso de persistência de falência hepática aguda com

encefalopatia hepática no pós-parto a puérpera deve ser transferida para uma Unidade de Transplante Hepático.

Prognóstico

Na maioria das mulheres assiste-se a uma rápida melhoria após o parto, tanto clínica como laboratorial com recuperação completa e sem sequelas.

A recorrência da esteatose hepática da grávida é rara mas está descrita, sendo necessário vigiar gestações subsequentes com atenção.

4. Pré-eclâmpsia e Eclâmpsia

A pré-eclâmpsia é caracterizada pela tríade de **hipertensão, proteinúria e edemas**. A hipertensão define-se como elevação de 30mmHg (sistólica) ou de 15mmHg (diastólica) acima do valor do 1º trimestre ou qualquer valor superior a 140/90mmHg. A pré-eclâmpsia manifesta-se geralmente por alterações visuais (visão turva), alterações da fundoscopia, cefaleias, edemas, dor abdominal, hiperreflexia, presença de proteinúria ($>0.3\text{gr}/24\text{H}$) e hiperuricémia. **Eclâmpsia** refere-se à ocorrência de convulsões numa mulher com pré-eclâmpsia que não possam ser atribuídas a outras etiologias. A etiologia da pré-eclâmpsia e eclâmpsia é desconhecida, mas está relacionada com uma reactividade endotelial anormal que leva à hipertensão e a depósitos de fibrina intravascular com atingimento dos órgãos alvo. Em casos graves pode ocorrer edema cerebral, ICC, ARDS.

A pré-eclâmpsia complica cerca de 5-10% das gestações e surge numa fase tardia do 2º ou no 3º trimestre. Factores de risco incluem HTA pré-existente, extremos etários da idade materna, primíparas e gestação múltipla.

Uma vez que existem outras condições que podem estar associadas a aumento da TA e até a proteinúria, a certeza do diagnóstico aumenta com a presença dos seguintes achados:

- Ta sist. $\geq 160\text{mmHg}$, ou TA diast. $\geq 110\text{mmHg}$
- Proteinúria $\geq 2.0\text{gr}$ nas 24H (a proteinúria deve ocorrer pela 1ª vez durante a gestação e desaparecer após o término da mesma)
- Plaquetas $< 100.000/\text{mm}^3$ e/ou evidência de anemia hemolítica microangiopática
- Aumento da creatinina sérica $> 1.2\text{gr}/\text{dl}$ (a não ser que já previamente elevada)
- Aumento dos enzimas hepáticos TGO e TGP
- Cefaleias persistentes ou outros distúrbios cerebrais ou visuais
- Dor epigástrica persistente

Abordagem terapêutica

A indução do parto é sempre a terapêutica adequada para a mãe mas, pode não o ser para o feto. Isto implica que a indução do parto não é indicada para um feto pré-termo sem evidência de sofrimento fetal, numa grávida com doença ligeira. No entanto, qualquer terapêutica que não a indução do parto tem que ter como objectivo final a redução da morbilidade e mortalidade perinatal. De referir que as alterações patogénicas da pré-eclâmpsia estão presentes muito antes da manifestação dos critérios clínicos pelo que o adiar da indução do parto tem como objectivo único permitir a maturação fetal.

Tentativas de tratar a pré-eclâmpsia com natriurese ou através da diminuição da TA podem exacerbar o défice de perfusão que é responsável pela morbilidade e mortalidade fetal.

Avaliação fetal

Testes não invasivos de avaliação do bem-estar fetal como a avaliação ecográfica da actividade fetal, a medição do volume de líquido amniótico, e a contagem de movimentos fetais constituem práticas comuns de vigilância.

Avaliação materna

O internamento hospitalar está indicado na pré-eclâmpsia grave instalada durante o pré-termo. A decisão de prolongar a gravidez é determinada dia-a-dia.

Quadro 5- Indicações formais para indução do parto na pré-eclâmpsia:

Maternas	Fetais
Idade gestacional $\geq$ 38 semanas Plaquetas $< 100.000/\text{mm}^3$ Deterioração progressiva da função hepática Deterioração progressiva da função renal Suspeita de descolamento de placenta Cefaleias ou alterações visuais graves persistentes Dor epigástrica grave, náuseas, ou vômitos	ACIU importante Sinais de sofrimento fetal Oligoâmnios

Resumindo, a data do parto deve basear-se nas condições clínicas maternas e fetais, assim como na idade gestacional. O parto deve ser induzido às 38 semanas de gestação nas mulheres com pré-eclâmpsia ligeira e útero favorável e entre as 32-34 semanas nas mulheres com pré-eclâmpsia grave. Entre as 32-34 semanas de gestação o feto pode beneficiar da administração de corticoides para acelerar a maturidade pulmonar fetal.

É possível prolongar a gravidez num grupo seleccionado de mulheres com idade gestacional entre as 23 e as 32 semanas. Nalgumas mulheres a pré-eclâmpsia melhora após a hospitalização e a terapêutica com sulfato de magnésio e antihipertensores. Esta abordagem só deve ser tentada em Centros equipados e preparados para providenciar vigilância materna e fetal contínua. O parto nestas situações está indicado pelo agravamento do quadro clínico materno, por evidências laboratoriais de falência orgânica, ou agravamento do bem-estar fetal. O parto deve ser realizado por via vaginal.

Prognóstico

O prognóstico materno e fetal depende da idade gestacional e da gravidade dos sinais e sintomas. Na presença de pré-eclâmpsia ligeira, no fim do tempo gestacional, a mortalidade perinatal aproxima-se daquela observada nas gestações não complicadas. A mortalidade materna é inferior a 1% em instituições com experiência em tratar pré-eclâmpsia e eclâmpsia. Cerca de 80% da mortalidade fetal é devido a complicações do Sistema Nervoso Central. Complicações hepáticas incluem: hematoma subcapsular e ruptura hepática, enfarte e falência hepática fulminante. Complicações fetais incluem: descolamento da placenta, prematuridade e atraso do crescimento intra-uterino.

5. Síndrome HELLP

O síndrome HELLP (hemólise, elevação dos enzimas hepáticos e trombocitopénia) é uma complicação da pré-eclâmpsia grave que afecta 0.1-0.6% de todas as gestações e 4-12% das grávidas com pré-eclâmpsia grave. 70% dos casos ocorrem entre a 27^a e 36^a semana de gestação e cerca de 1/3 ocorre no pós-parto. A fisiopatologia do síndrome HELLP reflecte aquela da pré-eclâmpsia com agressão microvascular, activação plaquetária e vasospasmo.

Manifestações clínicas

O sintoma mais frequente do síndrome HELLP é a dor epigástrica ou no quadrante superior direito (65-90% dos doentes), que está frequentemente associada a náusea e vómitos (36-50%) e a cefaleias (35%). A icterícia ocorre apenas em 55% dos casos. O exame físico mostra dor à palpação do quadrante superior direito (80%), e aumento do peso com edemas (60%). A HTA está ausente em 20% dos casos. Complicações incluem CID (20%), descolamento da placenta (16%), IRA (7%) e edema pulmonar (6%).

As alterações laboratoriais incluem hemólise (com aumento da bilirrubina e da LDH > 600UI/L), com esquistócitos no esfregaço de sangue periférico, elevação das transaminases com valores que oscilam de 70-6.000UI/L, com média de 250UI/L e trombocitopénia (geralmente <100.000/mm³). O tempo de protrombina é normal a não ser nos casos mais graves complicados por CID.

A Ecografia abdominal é um bom meio auxiliar de diagnóstico para excluir hematoma hepático e outras causas de dor abdominal nos quadrantes superiores, como por exemplo a colecistite.

A biópsia hepática mostra hemorragia na região peri-portal e depósitos de fibrina no entanto, raramente existe necessidade de a realizar para chegar ao diagnóstico. A gravidade das alterações histológicas não reflecte uniformemente as alterações laboratoriais.

Abordagem terapêutica

O parto é a única terapêutica eficaz para a pré-eclâmpsia, eclâmpsia e síndrome HELLP. As alterações laboratoriais são mais acentuadas cerca de 2 dias após o parto pelo que tanto a mãe como o recém nascido devem ser transferidos para uma Unidade de Cuidados Intensivos, com vigilância da TA e controlo farmacológico da mesma caso necessário, havendo doentes que podem necessitar de UCP e PFC. A administração de corticoides pós-parto mostrou ser útil para elevar a contagem plaquetária materna, baixar o valor da TGO e controlar a TA.

Presume-se que o síndrome HELLP é a patologia que leva, em casos raros, à hemorragia hepática subcapsular com ruptura hepática, resultando frequentemente na morte materna e fetal. Estas mulheres surgem com choque e hemoperitoneu e são melhor acompanhadas por uma equipa de cirurgia experiente em lacerações hepáticas.

O síndrome HELLP pode também levar a enfarte hepático associado a febre, níveis muito elevados de transaminases (>5000UI/L) e anemia. Os enfartes são melhores observados na TAC e RMN e resolvem espontaneamente.

Prognóstico

O risco de recorrência do síndrome HELLP em gestações subsequentes é de 3-5%. No entanto, mulheres que tiveram este síndrome têm uma incidência aumentada de complicações em gestações seguintes. As mulheres que eram normotensas antes do início do síndrome HELLP, têm um risco acrescido de pré-eclâmpsia (19%) e naquelas com hipertensão arterial antes da gravidez, o risco é de 75%.

A taxa de mortalidade materna é de 1-3%, apesar de taxas tão elevadas como 25% estarem descritas. A mortalidade perinatal ronda os 35% (entre 10-60%) e depende da idade gestacional e da gravidade do síndrome na altura do parto.

Quadro 6:

Semelhanças e diferenças entre o síndrome HELLP e a Esteatose hepática aguda da grávida

	HELLP	EHAG
Dor epigástrica	+	+
HTA	+++	+
Proteinúria	+++	+
Enzimas hepáticos elevados	+	++
Hipoglicémia	+/-	+++
Hiperuricémia	+	++
CID	+	++
Trombocitopénia sem CID	++	+/-
Leucocitose	+	++
ECO/TAC/RMN	N	Por vezes útil
Gravidez múltipla	+/-	+
Fetos masculinos	50%	70% (3:1)

6. Hemorragia intra-hepática e ruptura hepática espontânea da grávida

A hemorragia subcapsular e a ruptura hepática são complicações catastróficas pouco comuns do síndrome HELLP. É necessário um alto índice de suspeição e o reconhecimento imediato destas situações para uma abordagem correcta e agressiva, com tratamento da hipertensão, correcção de qualquer coagulopatia e indução imediata do parto. Estas duas situações constituem as complicações mais sérias da gravidez. A abordagem ideal inclui o tratamento conservador ou a cirurgia precoce, sendo as indicações e o “timing” para a cirurgia motivo de debate. Apesar da sobrevivência ter melhorado, tanto a mortalidade materna como a fetal permanecem elevadas.

A hemorragia espontânea intra-hepática ocorre em aproximadamente 1-2% dos casos de pré-eclâmpsia/eclâmpsia com uma incidência estimada de 1/45.000 gestações. Desde a 1ª descrição feita por Abercrombie em 1844 mais de 100 casos estão descritos na literatura Inglesa. Das doentes com síndrome HELLP define-se um subgrupo constituído por mulheres mais velhas (idade média 32 anos) e múltiparas que aparentam ter um risco acrescido para a ocorrência de hemorragia intra-hepática.

O mecanismo exacto da hemorragia espontânea/ruptura hepática ainda não foi bem esclarecido. O parênquima hepático mostra áreas de necrose com lacerações múltiplas, e o aspecto microscópico consiste em áreas de necrose localizadas nos espaços periporta. A agressão vascular com destruição endotelial e vasospasmo devido a um aumento da sensibilidade às substâncias vasopressoras constitui, muito provavelmente, o evento inicial que conduz à hemorragia intra-hepática.

Na angiografia podem-se observar múltiplos pequenos pseudoaneurismas.

O traumatismo, por muito pequeno que seja é considerado o factor precipitante principal da ruptura capsular hepática.

Cerca de 70% dos hematomas ocorrem no lobo dtº do fígado.

Com frequência o quadro clínico é inespecífico, requerendo um alto índice de suspeição. Geralmente a hemorragia ocorre no 3º trimestre da gravidez mas, pode ocorrer mais cedo ou dentro de 48 horas após o parto. Dor abdominal ligeira, náuseas, vómitos e cefaleias podem estar presentes durante dias a semanas antes do diagnóstico. A dor tende a ficar constante e localizada à area epigástrica ou ao quadrante abdominal superior direito. Hipotensão e choque ocorrem com frequência. O abdomen pode tornar-se distendido e doloroso, por vezes com sinais de irritação peritoneal. O fígado pode estar aumentado e doloroso à palpação.

A ocorrência de anemia hemolítica microangiopática com queda do hematócrito e trombocitopenia (<50.000/mm³) são frequentes, assim como sinais de CID e alteração das provas hepáticas.

Os estudos imageológicos podem ser úteis na investigação diagnóstica. A Ecografia tem como inconveniente ser menos sensível que a TAC para detectar a hemorragia, e a TAC com contraste continua a ser o método de diagnóstico preferido, no entanto a RMN tem a vantagem de não expor o feto a radiação. A RMN é sobretudo útil para detectar hematomas crónicos, para os quais a especificidade da Ecografia e do TAC é menor. A Angiografia selectiva tem sido utilizada para o diagnóstico definitivo de hemorragia hepática e ruptura e pode oferecer a possibilidade de embolização arterial transcater.

Diagnóstico diferencial

Apesar da grande maioria das hemorragias intra-hepáticas na gravidez ocorrerem no contexto do síndrome HELLP, também podem surgir em gestações normais. Outras causas raras de hemorragia intra-hepática incluem traumatismos, carcinoma hepatocelular, adenoma hepático, esteatose hepática aguda da grávida e abuso de cocaína. Estas situações são facilmente despistadas por uma anamnese meticulosa e estudos imageológicos.

Abordagem

A intervenção cirúrgica foi a principal forma de tratamento no passado. Apesar de frequentemente necessária, muitas doentes podem ser abordadas duma forma conservadora. Monitorização contínua e manobras de ressuscitação agressivas com fluidos ev e transfusões de componentes sanguíneos são o passo mais importante na fase inicial. Se a cápsula hepática estiver preservada, vigilância contínua com Ecografia e TAC é essencial, assim como o é evitar qualquer traumatismo menor.

A maioria dos investigadores acredita que a ruptura da capsula hepática impõe ressuscitação agressiva e cirurgia emergente. Henny et al. referem uma mortalidade materna de 96% em doentes com ruptura hepática tratados de forma conservadora em comparação com a cirurgia (mortalidade 33%).

A abordagem cirúrgica passa pela drenagem do hematoma. A hemorragia pode ser controlada por compressão hepática directa, compressão da veia porta e pela aplicação de materiais impregnados em colagénio. A lobectomia e a segmentectomia têm sido amplamente usadas mas a reversebilidade do processo hepático impõe uma abordagem mais conservadora. A embolização da artéria hepática direita, tem sido utilizada para controlar a hemorragia, no entanto esta técnica está associada a elevado risco de necrose isquémica do fígado e vesícula, falência hepática ou sépsis no entanto, pode ser útil em doentes com coagulopatia grave e múltiplos hematomas intra-hepáticos, que são fracos candidatos à intervenção cirúrgica.

O transplante hepático pode ter sucesso em casos de necrose hepática macissa, hemorragia incontrolável e ruptura hepática.

Prognóstico

O prognóstico da hemorragia intra-hepática e ruptura hepática na grávida melhorou bastante com o diagnóstico precoce através de estudos imageológicos e com a intervenção cirúrgica imediata nos casos de ruptura hepática.

Em 1976 a mortalidade materna era de 59% e a fetal de 62%. Ao longo de duas décadas a mortalidade materna desceu significativamente para 49%, mas a fetal desceu apenas ligeiramente. Quase todos os doentes que sobrevivem mostram uma recuperação lenta, mas total, demonstrável pela presença de um TAC normal ao fim de 4-6 meses.

Quadro 7- Características das doenças hepáticas na grávida:

Características das doenças hepáticas na grávida						
Doença	Sintomas	Icterícia	Trimestre	Incidência	Alt. laboratoriais	Efeitos adversos
Hiperemese gravídica	Nausea, vômitos	Discreta	1º ou 2º	0.3-1.0%	Bil<4mg/dl TGO<200UI/L	Baixo peso
Colestase IH grávida	Prurido	Em 20-40%, 1-4 semanas após o prurido	2º ou 3º	0.7-6.5%	Bil<6mg/dl TGO<300UI/L Elevação ácidos biliares	Morte fetal, prematuridade, hemorragia, mortalidade fetal 3.5%
Patologia vias biliares	Dor QSDtº, nausea, vômitos, febre	Se obstrução VBP	Qualquer	Desconhecida	Na coledocolitíase elevação da bil. e gama-GT	Desconhecida
Hepatite tóxica	Ausentes ou náuseas, vômitos, prurido	Precoce na hepatite colestática	Qualquer	Desconhecida	Variável	Desconhecida
Esteatose hepática aguda	Dor QSDtº, nausea, vômitos, confusão nas fases tardias	Frequente	3º	0.0008%	TGO<500UI/L Hipoglicemia CID em>75% Elev. Bil. e da amônia nas fases tardias	Mortalidade materna<20% e fetal 13-23%
Preeclâmpsia/eclâmpsia	Dor QSDtº, edema, HTA, alt. estado mental	Tardia, 5-14%	2º ou 3º	5-10%	TGO<500UI/L excepto se enfarte), proteinúria, CID em 7%	Aumento da mortalidade materna (1%)
Sínd. HELLP	Dor Qsups., náuseas, vômitos, mal-estar	Tardia, 55%	3º	0.1% (4-12% das mulheres com preeclâmpsia)	TGO<500UI/L Plaquetas<100.000 Hemólise, elev. LDH CID em 20-40%	Mortalidade materna (1-3%) Mortalidade fetal (35%)
Hepatite viral	Nausea, vômitos, febre	Frequente	Qualquer	Idêntica à da população não- grávida	TGO muito elevada(>500UI/L), elev. Bilirrubina CID rara	Mortalidade materna aumentada com Hepatite E

Doenças hepáticas não-exclusivas da grávida

A grávida pode ser afectada por doenças hepáticas intercorrentes ou pré-existentes, algumas das quais são exacerbadas pela própria gravidez.

1. Hepatite viral

■ Aguda

A hepatite viral aguda é a causa mais frequente de icterícia na grávida. Trata-se de uma doença sistémica com febre, náuseas, vômitos e fadiga, na qual a icterícia está geralmente presente e as transaminases estão bastante elevadas ($>500\text{UI/L}$ e geralmente $>1000\text{UI/L}$).

O curso da gravidez não é afectado pela hepatite aguda, excepto em doentes com hepatite E ou com infecção disseminada pelo vírus Herpes simplex (VHS), nas quais a mortalidade materna e fetal aumenta significativamente. No entanto, a hepatite B adquirida no 2º ou 3º trimestre representa um risco de transmissão para o feto, pelo que deve ser feita a imunização passiva com Imunoglobulina anti-hepatite B, que reduz a transmissão vertical para menos de 3%, assim como o programa completo de vacinação.

A hepatite E ocorre sobretudo em países subdesenvolvidos do Médio Oriente e Ásia, na altura das inundações e a sua transmissão é fecal-oral. Grávidas que contraíam o vírus da hepatite E têm um aumento significativo de mortalidade (10-20%). A infecção disseminada pelo VHS, está associada a sintomas sistémicos prodrómicos, rash cutâneo vesicular e leucopénia. A mortalidade materna e fetal alcança os 50%, sem tratamento o que torna o diagnóstico de crucial importância uma vez que a terapêutica antiviral com Aciclovir melhora substancialmente a sobrevivência.

As serologias para as hepatites virais são úteis no diagnóstico diferencial de doença hepática na grávida devendo ser feito um screening antes de engravidar e em cada trimestre da gravidez. Deve-se avaliar também a presença de risco potencial de exposição.

■ Crónica

A hepatite crónica B ou C não necessita de terapêutica durante a gravidez, mas implica um risco de transmissão vertical para os descendentes.

A doença hepática pré-existente, quando grave, geralmente não é compatível com a gravidez, sendo as mulheres inférteis. No entanto, muitas mulheres que estão infectadas com o vírus da hepatite B e/ou C estão clinicamente bem e podem conceber e levar a gravidez até ao fim sem nenhum risco acrescido para elas.

Quadro 8:

Características das diferentes formas de hepatite viral na grávida				
	Via de transmissão	Transmissão vertical/complicações	Abordagem	
			Materna	Fetal
HepatiteA	Fecal-oral	Rara. Pode ocorrer se infecção perto do final do tempo de gestação	Suporte. A infecção não altera o curso da gravidez	Imunoglobulina anti- VHA administrada à nascença
HepatiteB	Sanguínea	Frequente. Mais comum durante o parto do que transplacentária	Suporte. A infecção não altera o curso da gravidez	Imunoglobulina anti-VHB e vacinação à nascença
HepatiteC	Sanguínea	Pouco comum. Mais frequente se infecção no 3º trimestre	Suporte. A gravidez não altera o curso da gravidez	Imunoglobulina ineficaz até à data
HepatiteD	Sanguínea (Ag HBs+)	Igual à hepatiteB	Igual à hepatiteB	Igual à hepatiteB
HepatiteE	Fecal-oral	Transmissão vertical comum 1-Reactivação ocorre em 3-5% das grávidas-clinicamente insignificante 2-Infecção pode levar a malformações em 10% dos recém-nascidos	Suporte. A gravidez da infecção é pior nas grávidas, particularmente se a infecção ocorre no 3º trimestre com mortalidade de 20%	Pouca informação até à data
CMV	Sanguínea e contacto com fluidos corporais	1-Reactivação ocorre em 3-5% das grávidas-clinicamente insignificante 2-Infecção pode levar a malformações em 10% dos recém-nascidos	Não existe vacina. Imunização passiva após exposição accidental, mas não existem dados que confirmem eficácia	Parto por cesareana
VHS	Contacto físico íntimo	1- Reactivação não associada a malformações congénitas 2-Alto risco de disseminação neonatal por contaminação vaginal durante o parto	Falência hepática fulminante pode ocorrer. Aciclovir ev pode ser eficaz se dado precocemente	

2. Outras doenças hepáticas crónicas

Mulheres com hepatite auto-imune, cirrose biliar primária ou doença de Wilson melhoram com o tratamento e recuperam a fertilidade, podendo engravidar. Estas mulheres devem continuar o tratamento durante a gravidez mas, tal como todas as mulheres com doença hepática, têm um risco acrescido de pré-eclâmpsia e prematuridade.

3. Doença litiásica e colecistite

A gravidez predispõe à doença litiásica.

A coledocolitíase é responsável por cerca de 7% das grávidas com icterícia e constitui a patologia não-obstétrica que mais frequentemente leva a mulher ao bloco operatório, logo a seguir à apendicite. A pancreatite litiásica está associada a 5% de mortalidade materna e 60% de mortalidade fetal. Grávidas com colecistite geralmente surgem com alterações laboratoriais, nomeadamente leucocitose, elevação das transaminases e da bilirrubina. Se possível, a colecistite é melhor abordada com terapêutica médica no 3º trimestre, quando o risco de parto prematuro induzido pela cirurgia é mais elevado do que no 2º trimestre.

Conclusão

A gravidez é um estado caracterizado por uma fisiologia alterada. A maioria dos médicos sentem-se desconfortáveis quando confrontados com uma doente grávida, estando pouco familiarizados com as patologias que lhe são exclusivas. O início da doença hepática na grávida é usualmente silencioso, os sintomas são inespecíficos, e as alterações laboratoriais das provas hepáticas podem ser o primeiro sinal de alarme. Pequenas alterações das transaminases podem ser transitórias ou podem representar o início de um processo fatal. No entanto, uma abordagem sistemática da grávida com alterações laboratoriais tendo em atenção a história clínica, o exame objectivo e a Ecografia abdominal vai permitir um diagnóstico na maioria dos casos.

As alterações hepáticas na grávida podem classificar-se como sindromáticas ou laboratoriais. No grupo das alterações sindromáticas a gravidade é variável, indo desde as relativamente benignas, como é o caso da hiperemese gravídica e da colestase intra-hepática da grávida, às rapidamente fatais, como a esteatose aguda da grávida com evolução para falência hepática aguda e CID, a pré-eclâmpsia e o síndrome HELLP com as complicações com ele relacionadas, felizmente raras mas catastróficas, nomeadamente a hemorragia intra-hepática e a ruptura hepática. Para todas estas patologias, com excepção da hiperemese da grávida, a terapêutica curativa é a indução do parto, tendo a manutenção da gravidez o único objectivo de permitir uma maior maturação fetal, visando a diminuição da morbilidade e mortalidade fetal. É este último grupo de grávidas com alterações sindromáticas graves, com risco de falência hepática aguda e outras complicações catastróficas que tem indicação para internamento numa UCI dado a necessidade de vigilância contínua e o risco eminente de evolução para uma situação potencialmente fatal.

Referências Bibliográficas

1. Knox TA. Evaluation of abnormal liver function in pregnancy. *Semin- Perinatol* 1998 Abr; 22(2): 98-103
2. Knox TA, Olans LB et al. Liver diseases in pregnancy- Current concepts. *The New England Journal of Medicine* 1996 Ago; 335 (8): 569-76
3. Riely CA, M.D., F.A.C.G..Liver diseases in the pregnant patient. *The American Journal of Gastreterology* Jul 1999; 94(7): 1728-32
4. Williamson C, Nelson- Piercy C. Liver disease in pregnancy. *British Journal of Hospital Medicine* 1997 Set; 58(5): 213-16
5. Hunt CM, Sharara AI. Liver disease in pregnancy. *American Family Physician* 1999 Fev 15; 59(4): 829-36
6. Castro MA, Fasset MJ, Reynolds TB, Shaw KJ, Goodwin TM. Reversible peripartum liver failure: a new perspective on the diagnosis, treatment, and cause of acute fatty liver of pregnancy, based on 28 consecutive cases. *Am J Obstet Gynecol* 1999 Ago; 181(2): 389-95
7. Isler CM, Rinehart BK, Terrone DA, Martin RW, Magann EF Martin JN jr.. Maternal mortality associated with HELLP (hemolysis, elevated liver enzYmes, and low platelets) syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1999 Oct; 181(4): 924-8
8. Pereira SP, O' Donohue J, Wendon J, William R. Maternal and perinatal outcome in severe pregnancy related disease. *Hepatology* 1997 Nov; 26(5): 1258-62
9. Sheikh RA, Yasmeeen S, Pauly MP, Riegler JL. Spontaneous intrahepatic hemorrhage and hepatic rupture in the HELLP syndrome: four cases and a review. *J Clin Gastroenterol* 1999 Jun; 28(4): 323-8
10. Yagmurdur MC, Agalar F, Daphan CE. Spontaneous hepatic rupture in pregnancy. *European Journal of Emergency Medicine* 2000 Mar; 7(1): 75-6
11. Bethesda MD. National high blood pressure education program working Group report on high blood pressure in pregnancy. National guideline Clearinghouse 2001, Abr 12

Doenças hepáticas na mulher grávida

Registo clínico - Admissão

Nome: _____ Idade: _____

Nº Proc.: _____

I. História Clínica

1. História da Doença Actual

Gestação

- Idade gestacional ☐ ☐ sems
Gravidez ☐ vigiada ☐ não-vigiada
☐ feto único ☐ gravidez gemelar
☐ sexo masculino ☐ sexo feminino
☐ náuseas/vómitos
☐ anoréxia
☐ febre Quantificação _____
☐ dor abdominal localização _____ tipo _____
☐ icterícia ☐ colúria ☐ acolia
☐ prurido
☐ alt. estado consciência/ EPS
☐ edemas
☐ HTA recentes

2. Antecedentes Pessoais

- ☐ alt. prévia das provas de função hepática
☐ gestações prévias quantas? _____ patologia associada _____
história anterior de: ☐ icterícia ☐ transfusões ☐ drogas ev ☐ consumo álcool
☐ fármacos hepatotóxicos ☐ litíase vesicular
☐ sensibilidade aos ACO
doenças hepáticas prévias conhecidas: ☐ hepatite viral crónica
☐ doença de Wilson
☐ hepatite AI
☐ doença hepática crónica
☐ cirrose biliar 1ª
☐ Dubin-Johnson

3. Exame Objectivo

- estado de consciência _____ . se coma, Glasgow _____
pele e mucosas ☐ ictéricas ☐ descoradas
FC _____ FR _____ TA _____ Temp _____ Peso _____
☐ edemas localização _____
☐ estigmas de DHC
☐ sinais de discrasia hemorrágica
☐ dor à palpação abdominal localização _____
☐ ascite

II. Exames complementares

1. Laboratoriais

🍏 hemograma, plaquetas, tempo de protrombina, TGO, TGP, F. alc, γ -GT, bil. total e fracções, LDH, albumina, factor V, glicémia, ácido úrico, urina II

🍏 serologias virais

🍏 ANA, AMA, ANCA, LKM- 1, Ceruloplasmina, α -antitripsina, ferro, ferritina, transferrina

2. Exames Imageológicos

🍏 Ecografia Abdominal Relatório:

🍏 outros exames

III. Diagnóstico

A- Doenças hepáticas relacionadas com a gravidez

Trimestre 🍏 1º 🍏 2º 🍏 3º

Padrão 🍏 hepatocelular 🍏 colestático 🍏 misto

Falência hepática 🍏 sim 🍏 não

Diagnóstico: 🍏 alterações laboratoriais minor

 🍏 hiperemese gravídica

 🍏 colestase intra- hepática da grávida

 🍏 pré-eclâmpsia/ eclâmpsia

 🍏 síndrome HELLP

 🍏 hemorragia intra-hepática 🍏 ruptura hepática espontânea

B- Doenças hepáticas não-relacionadas com a gravidez

Evolução independente da gravidez: 🍏 DHC etanólica prévia

 🍏 Hepatite viral 🍏 aguda 🍏 crónica

 🍏 Hepatite tóxico-medicamentosa

Evolução dependente gravidez: 🍏 colecistite

 🍏 síndrome Dubin-Johnson

 🍏 síndrome Budd-Chiari

IV. Prognóstico

🍏 favorável 🍏 não favorável

Médico: _____

Nº mec. _____

Data: ____/____/____