

## ANESTESIA EM DOENTES COM FÍGADO GORDO AGUDO DA GRAVIDEZ: SÉRIE DE CASOS

MARIA VAZ ANTUNES<sup>1</sup>, MARIA NORTON<sup>2</sup>, ADRIANO MOREIRA<sup>1</sup>, CATARINA SAMPAIO<sup>2</sup>, AIDA FARIA<sup>2</sup>

### Palavras-chave:

- Anestesia Obstétrica;
- Complicações na Gravidez;
- Falência Hepática Aguda;
- Fígado Gordido

### Resumo

**Introdução:** O fígado gordo agudo da gravidez é uma entidade clínica associada a morbi-mortalidade materna e fetal significativas. O objetivo deste estudo é rever os aspetos essenciais do fígado gordo agudo da gravidez e suas implicações na abordagem anestésica.

**Material e Métodos:** Relatamos uma série de casos de fígado gordo agudo da gravidez, as suas características, complicações e abordagem anestésica. Os dados foram resumidos pela análise descritiva das variáveis.

**Resultados:** Entre janeiro de 2010 e dezembro de 2012, foram encontradas cinco doentes com fígado gordo agudo. Três doentes apresentaram sintomas prodrômicos inespecíficos e duas alterações assintomáticas das enzimas hepáticas. Três apresentaram aumento da creatinina sérica e hipoglicemia foi detetada em quatro doentes. Três apresentaram alteração da coagulação. Todas as grávidas foram submetidas a cesariana, duas programadas e três urgentes. Quatro foram intervencionadas sob anestesia geral balanceada e uma sob anestesia combinada. Não registámos mortes maternas ou neo-natais. O tempo médio de internamento global foi de 7,8 dias.

**Discussão:** O fígado gordo agudo da gravidez tem uma apresentação clínica variada e o diagnóstico tardio pode conduzir a insuficiência hepática grave e disfunção sistémica multiorgânica, com necessidade de internamento em unidade de cuidados intensivos. O parto é o único tratamento definitivo. A anestesia geral é realizada mais frequentemente, embora na ausência de alteração da coagulação, a anestesia regional seja uma opção.

**Conclusão:** A presente série de casos corrobora que o diagnóstico e intervenção precoces podem reduzir a morbi-mortalidade associada a esta patologia.

## ANESTHETIC MANAGEMENT OF ACUTE FATTY LIVER OF PREGNANCY: CASE SERIES

MARIA VAZ ANTUNES<sup>1</sup>, MARIA NORTON<sup>2</sup>, ADRIANO MOREIRA<sup>1</sup>, CATARINA SAMPAIO<sup>2</sup>, AIDA FARIA<sup>2</sup>

### Keywords:

- Anesthesia, Obstetrical;
- Fatty Liver;
- Liver Failure, Acute;
- Pregnancy Complications

### Abstract

**Introduction:** Acute fatty liver of pregnancy is a clinical entity associated with significant maternal and fetal morbidity and mortality. The aim of our study was to review the essential elements of acute fatty liver of pregnancy and its implications for anesthetic approach.

**Materials and Methods:** We report a case series of acute fatty liver of pregnancy, its characteristics, complications and anesthetic management. Data were summarized using descriptive analysis of the variables.

**Results:** Between January 2010 and December 2012, five patients with acute fatty liver were found. Three patients experienced prodromal nonspecific symptoms and two asymptomatic liver enzyme abnormalities. Three had increased serum creatinine and hypoglycemia was detected in four patients. Three had coagulation disorder. All women underwent caesarean section, two scheduled and three urgent. Four were intervened under balanced general anesthesia and one under combined anesthesia. We recorded no maternal or neonatal deaths. The mean overall hospital stay was 7.8 days.

**Discussion:** Acute fatty liver of pregnancy has a varied clinical presentation and delayed diagnosis can lead to severe liver failure and multiorgan systemic dysfunction, requiring hospitalization in intensive care unit. Delivery is the only definitive treatment. General anesthesia is performed more often, although in the absence of coagulation disorder, regional anesthesia is an option.

**Conclusions:** This case series confirms that early diagnosis and intervention can reduce morbidity and mortality associated with this pathology.

Data de submissão - 4 de novembro, 2015

Data de aceitação - 13 de março, 2016

<sup>1</sup> Médica, Interna de Anestesiologia, Serviço de Anestesiologia, Centro Hospitalar de São João EPE, Porto, Portugal.

<sup>2</sup> Médica, Assistente Hospitalar de Anestesiologia, Serviço de Anestesiologia, Centro Hospitalar de São João EPE, Porto, Portugal.

## INTRODUÇÃO

O fígado gordo agudo da gravidez é uma disfunção hepática aguda do terceiro trimestre, que pode evoluir para insuficiência hepática, coagulação intravascular disseminada, défice de antitrombina III, hipoglicemia e insuficiência renal.<sup>1,2</sup> É uma entidade clínica rara com uma incidência aproximada de 1 em 7000 a 1 em 13000 partos, associada a morbilidade e mortalidade materna e fetal significativas.<sup>3-5</sup> A sua etiologia é desconhecida, embora possa estar relacionada com uma disfunção mitocondrial no fígado do feto.<sup>5</sup> Apresenta um espectro amplo de gravidade, podendo o atraso no tratamento culminar em disfunção multiorgânica.<sup>6</sup> Uma vez efetuado o diagnóstico há indicação para o parto imediato.<sup>5</sup>

Apresenta-se uma série de cinco casos, que ocorreram na nossa instituição em três anos consecutivos.

## MATERIAL E MÉTODOS

Foram revistos os casos de fígado gordo agudo da gravidez que ocorreram na nossa instituição entre janeiro de 2010 e dezembro de 2012. A análise retrospectiva foi aprovada pela Comissão de Ética Institucional e foram consideradas a apresentação clínica e laboratorial, o método de diagnóstico e o tratamento. Do processo clínico, recolheram-se os seguintes dados: idade materna e gestacional, estado físico ASA (American Society of Anesthesiologists), índice de massa corporal (IMC), paridade, tipo de parto, sexo do recém-nascido (RN), sintomas de apresentação da doença, dados analíticos relevantes, tipo de anestesia, intercorrências peri-operatórias (hemorragia, instabilidade hemodinâmica, alterações hidro-eletrolíticas e oligúria/anúria), índice de Apgar do RN ao primeiro e quinto minuto, tempo de internamento hospitalar total e em unidade de cuidados intensivos (UCI) e taxa de mortalidade materna e fetal. Os dados foram resumidos pela análise descritiva das variáveis.

## RESULTADOS

Durante o período de tempo do estudo, foram encontradas cinco doentes com fígado gordo agudo, cuja gravidez decorreu normalmente até ao momento do diagnóstico.

A média da idade materna foi de 33 anos (intervalo, 28-37 anos) e da idade gestacional em que surgiram os sintomas ou as alterações das enzimas hepáticas que conduziram à suspeição do diagnóstico foi de 35 semanas (intervalo, 33-37 semanas). Quatro grávidas eram nulíparas. Todas as doentes receberam acompanhamento pré-natal. Nenhuma

tinha história de patologia hepática, ingestão de fármacos hepatotóxicos, uso abusivo de álcool ou transfusão sanguínea prévia (Tabela 1).

Tabela 1 - Dados epidemiológicos e gestacionais das doentes.

Doente	Idade (anos)	Idade gestacional (semanas)	Estado físico (ASA)	IMC (kg/m <sup>2</sup> )	Paridade	Tipo de parto	Sexo do RN
1	32	33	3	23,4	3	cesariana	M
2	28	37	2	24,4	2	cesariana	M
3	36	37	2	22,4	1	cesariana	M
4	30	34	2	25,2	1	cesariana	F
5	37	36	3	27,6	1	cesariana	M

ASA, American Society of Anesthesiologists; F, feminino; IMC, índice de massa corporal; M, masculino; RN, recém-nascido.

Na admissão hospitalar, três doentes apresentaram sintomas prodrómicos inespecíficos (náuseas, vômitos e mal-estar geral), que motivaram a ida à urgência. Destas, apenas uma apresentou icterícia. A fase prodrómica durou em média 13 dias (intervalo, 5-20 dias) antes da admissão hospitalar. Duas doentes não apresentaram sintomas ou sinais aparentemente relacionados com o fígado gordo da gravidez, sendo admitidas no hospital apenas para esclarecimento da etiologia das alterações das enzimas hepáticas. (Tabela 2).

Tabela 2 - Resumo dos sintomas iniciais e dados laboratoriais das doentes.

Doente	Sintomas iniciais	AST (U/L)	ALT (U/L)	Fosfatase alcalina (U/L)	Bilirrubina total (mg/dL)	Creatinina sérica (mg/dL)	Glicemia ocasional (mg/dL)	Ácido úrico (mg/dL)	TP (seg)	aPTT (seg)
1	assintomática	478	442	310	1,97	0,76	66	7,0	16,7	36,8
2	náuseas e vômitos	602	788	486	1,13	1,29	84	9,6	12,9	38,9
3	náuseas e vômitos	145	121	368	2,36	1,40	61	9,1	13,5	38,3
4	assintomática	434	1047	114	1,16	0,7	73	5,9	11,8	27,1
5	náuseas e vômitos, mal-estar geral, icterícia	109	152	237	5,16	1,9	64	3,1	19,6	27,1

ALT, alanina aminotransferase; aPTT, tempo parcial de tromboplastina ativado; AST, aspartato aminotransferase; seg, segundos; TP, tempo de protrombina.

O diagnóstico de admissão hospitalar mais frequente foi alteração das enzimas hepáticas. Apenas em uma doente se suspeitou de fígado gordo agudo da gravidez (doente 3).

Do ponto de vista analítico, na avaliação inicial, todas as doentes apresentavam alterações das enzimas hepáticas, designadamente aumento das transaminases (aspartato aminotransferase média de 354 U/L e alanina aminotrans-

ferase média de 510 U/L) e da fosfatase alcalina (média de 303 U/L). Três doentes apresentavam aumento da bilirrubina total (média de 2,36 mg/dL) e três aumento da creatinina sérica (creatinina média de 1,21 mg/dL). Nenhuma doente apresentou número de plaquetas  $<100,000/\text{mm}^3$ . A hipoglicemia foi detetada em quatro doentes (glicose média das cinco doentes de 69,6 mg/dL) e o aumento do ácido úrico em três (valor médio de 6,94 mg/dL). As doentes 1, 3 e 5 apresentaram alteração da coagulação (tempo da trombo-plastina parcial ativada médio de 38,2 segundos e tempo de protrombina médio de 14,9 segundos); Todas as doentes tinham marcadores víricos (hepatite A, B, C e HIV) negativos.

Foi observada esteatose hepática na ecografia abdominal em três doentes (3, 4 e 5). Quatro doentes (1, 2, 3 e 4) realizaram biópsia hepática percutânea no intraoperatório das cesarianas, que revelou a presença de lesões necro-inflamatórias e esteatose microvesicular difusa em três delas (1, 3 e 4). A doente 5 realizou biópsia hepática transjugular, no 2.º dia pós-cesariana, cujo resultado confirmou o diagnóstico de fígado gordido agudo da gravidez. A biópsia foi inconclusiva na doente 2.

Nenhuma das grávidas se encontrava em trabalho de parto na altura da admissão. Durante o internamento apenas uma doente (2) entrou em trabalho de parto (no segundo dia após admissão). Todas foram submetidas a cesariana, duas programadas (1 e 4) e três urgentes (2, 3 e 5). Das cesarianas urgentes, duas (3 e 5) foram realizadas por agravamento do estado clínico e laboratorial da mãe e uma por estado fetal não tranquilizador (2). Quatro foram intervencionadas sob anestesia geral balanceada e uma (2) sob anestesia combinada (anestesia geral balanceada e epidural lombar), por insuficiência do nível de bloqueio sensitivo no início da cirurgia. Não houve intercorrências peri-operatórias, nomeadamente hemorragia, instabilidade hemodinâmica ou alterações hidro-eletrolíticas. Apesar de três doentes apresentarem disfunção renal, refletida no aumento da creatinina sérica, nenhuma desenvolveu oligo-anúria. A média do apgar dos cinco recém-nascidos ao 1.º e 5.º minuto foi de 7,4 e 9,4, respetivamente. O apgar mais baixo registado ao 1.º e 5.º minuto foi 4 e 8, respetivamente, tendo sido o recém-nascido transferido para a Neonatologia, mas com evolução favorável. Os restantes neonatos apresentaram índices de apgar ao 1.º e 5.º minuto superiores a 8. Não se registaram mortes neonatais.

Três das puérperas (1, 3 e 5) foram transferidas para a UCI no pós-parto imediato para vigilância clínica, sendo a média de internamento de três dias. Durante o internamento em UCI, permaneceram hemodinamicamente estáveis e com melhoria analítica progressiva. Nenhuma desenvolveu encefalopatia hepática. Não se registaram mortes maternas.

Após um tempo médio de internamento global de 7,8 dias, todas as doentes tiveram alta, com valores das enzimas hepáticas próximos do normal. Um mês após a alta hospitalar, todas as doentes apresentaram normalização destes valores.

## DISCUSSÃO

O fígado gordido agudo da gravidez é uma disfunção hepá-

tica aguda do terceiro trimestre, associada a morbidade e mortalidade materna e fetal significativas. É mais frequente em primigestas, na gravidez múltipla, em mulheres com baixo peso e fetos do sexo masculino (rácio 3:1).<sup>6,7</sup> Não está associada a fatores raciais ou geográficos.

Um dos mecanismos associados à etiologia da doença é a deficiência da enzima *long-chain 3-hydroxyacyl coenzyme-A dehydrogenase* (LCHAD), responsável pela oxidação beta dos ácidos gordos. A deficiência de LCHAD é transmitida de forma autossómica recessiva, sendo a mãe frequentemente heterozigótica para o gene anormal e o feto homozigótico, produzindo os metabólitos tóxicos excessivos. Recomenda-se, por isso, que os fetos de mães com este distúrbio da gravidez sejam submetidos a rastreio genético.<sup>6</sup>

Até à década de 1970, esta entidade apresentava uma evolução desfavorável, com mortalidade materna e fetal de aproximadamente 85%. O seu reconhecimento precoce, a pronta interrupção da gravidez e a melhoria da terapêutica de suporte intensivo determinaram uma redução nos índices de mortalidade materna e fetal para níveis, respetivamente, de 10 e 23%.<sup>8,9</sup>

O diagnóstico é frequentemente tardio, devido aos sintomas iniciais serem inespecíficos (mal estar, náuseas, vômitos, dor epigástrica e icterícia) e sobreponíveis a outras patologias da gravidez, nomeadamente pré-eclampsia, síndrome de HELLP (haemolysis, elevated liver enzymes and low platelets), colestase gravídica e hepatite vírica.<sup>10,11</sup> O diagnóstico poderá ser feito recorrendo aos critérios de Swansea que se baseiam numa série de sintomas e marcadores clínicos e propõe o diagnóstico de fígado gordido da gravidez quando a doente cumpre mais de seis desses critérios sem que haja outra causa. O diagnóstico diferencial deve basear-se na história clínica, na avaliação da função hepática, nos marcadores víricos e na ecografia abdominal.<sup>11</sup> O fígado gordido agudo da gravidez associa-se mais frequentemente a hipoglicemia marcada, hiperamonemia e coagulopatia. Na nossa revisão de casos, o diagnóstico de baseou-se na junção de dados clínicos e laboratoriais. O facto de a insuficiência hepática aguda ter revertido após o parto é um dado adicional que corroborou o diagnóstico.

Os exames de imagem (ecografia, TC ou RM) podem mostrar esteatose hepática, contudo a sensibilidade e especificidade destes exames são insuficientes para um diagnóstico definitivo.

Apesar da biópsia hepática permitir a confirmação do diagnóstico, dado o potencial de coagulopatia, não deve ser efetuada para o diagnóstico diferencial e não deve atrasar o parto.<sup>1,12</sup> Os achados histológicos característicos consistem em infiltração de microvesículas de gordura, depósitos de fibrina e hemorragia.<sup>13</sup>

Estabelecido o diagnóstico, há indicação para parto imediato. O tratamento é essencialmente de suporte com otimização hidro-eletrolítica, correção da hipoglicemia e da coagulopatia.<sup>14</sup>

A principal questão que se coloca ao anestesiológista relaciona-se com a escolha entre anestesia geral ou regional o que depende sobretudo da gravidade da disfunção hepática.<sup>4</sup>

A anestesia geral está indicada em caso de cesariana emergente e na presença de disfunção hepática grave com coagulopatia e encefalopatia, embora possa dificultar a monitorização clínica da encefalopatia.

Por outro lado, alguns dos fármacos utilizados durante a anestesia geral podem induzir diminuição do fluxo sanguíneo hepático e os seus metabolitos podem ser hepatotóxicos. A ação do tiopental é terminada por redistribuição, constituindo um agente seguro para a indução anestésica. O propofol apresenta uma farmacocinética que não é alterada pela doença hepática e não reduz o fluxo sanguíneo hepático, sendo uma excelente alternativa ao tiopental. A succinilcolina é segura e o bloqueio neuromuscular prolongado secundário à redução das colinesterases plasmáticas não é clinicamente significativo. O cisatracúrio e o atracúrio são os relaxantes neuromusculares não despolarizantes de eleição. A duração de ação do rocurónio é imprevisível na presença de doença hepática e poderá estar prolongada, contudo, pode ser revertida com o sugamadex. No grupo dos anestésicos inalatórios, o isoflurano, sevoflurano, desflurano e o protóxido são seguros. A anestesia regional está contra-indicada na presença de trombocitopenia grave ou de alterações da coagulação e a hipotensão induzida pelo bloqueio simpático pode diminuir o fluxo sanguíneo hepático, apesar de não estar inteiramente esclarecido se esta redução agrava o prognóstico. Na literatura há casos de sucesso descritos com ambas as técnicas.<sup>1,4</sup> Nesta série de casos, a anestesia geral induzida com propofol e succinilcolina e mantida com mistura de oxigénio, 65% de protóxido e sevoflurano foi opção nas doentes 1, 3 e 5 pela presença de alterações no estudo da coagulação. A doente 2 recebeu também anestesia geral (indução com propofol e succinilcolina e manutenção com oxigénio, 65% de protóxido e sevoflurano), por insuficiência do nível do bloqueio epidural no início da cirurgia. Houve necessidade relaxamento adicional com cisatracúrio em 3 doentes (1, 3 e 5).

Assim sendo, é fundamental a evicção de fármacos hepatotóxicos e a manutenção de um fluxo sanguíneo hepático adequado para prevenir comprometimento hepático adicional.<sup>3,4</sup> A monitorização neurológica com BIS no intra-operatório e clinicamente no período perioperatório é essencial. A hipoglicemia deve ser monitorizada e tratada agressivamente com perfusão de soro glicosado, até à resolução da disfunção hepática.

A analgesia pós-cesariana deve ser multimodal e ajustada de acordo com o grau de comprometimento hepático e renal.<sup>15</sup> O paracetamol é seguro nas doses habitualmente prescritas.<sup>15</sup> Os anti-inflamatórios não esteróides (AINEs) estão contra-indicados, quer pela sua ação anti-agregante plaquetária, quer pela possibilidade de exacerbação da insuficiência renal. A disfunção hepática diminui a metabolização da maior parte dos opióides, e deve haver ajuste da dose ao grau de disfunção, de forma a não mascarar o quadro clínico na presença de encefalopatia. O remifentanil, metabolizado pelas esterases plasmáticas, pode constituir uma analgesia razoável no período pós-operatório, desde que a puérpera seja devidamente monitorizada.<sup>15</sup> A analgesia regional da parede abdominal (*transversus abdominis plane block*) pode constituir uma alternativa na presença de alterações da coagulação.

## CONCLUSÃO

O fígado gordo agudo da gravidez tem uma apresentação clínica variada, conforme observado nesta análise retrospectiva. A hipoglicemia e a disfunção renal são características frequentes e a alteração da coagulação está presente nos casos mais graves. O diagnóstico tardio pode conduzir a insuficiência hepática grave e disfunção sistémica multiorgânica, com necessidade de internamento em UCI. O parto é o único tratamento definitivo. A anestesia geral é realizada mais frequentemente. Na ausência de alteração da coagulação, a anestesia regional é uma opção.

A presente série de casos corrobora que o diagnóstico e intervenção precoces podem reduzir a morbi-mortalidade associada a esta patologia.

**Conflitos de Interesse:** Os autores declaram a inexistência de conflitos de interesse na realização do presente trabalho.

**Fontes de Financiamento:** Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

## REFERÊNCIAS

1. Antognini JF, Andrews S. Anaesthesia for caesarean section in a patient with acute fatty liver of pregnancy. *Can J Anaesth*. 1991;38:904-7.
2. Steingrub JS. Pregnancy-associated severe liver dysfunction. *Crit Care Clin*. 2004;20:763-76.
3. Holzman RS, Riley LE, Aron E, Fetherston J. Perioperative care of a patient with acute fatty liver of pregnancy. *Anesth Analg*. 2001;92:1268-70.
4. Modir JG, Kuczkowski KM, Moeller-Bertram T. Peripartum care of the parturient with acute fatty liver of pregnancy. *Acta Anaesth Belg*. 2008;59:51-3.
5. Ahmed KT, Almashrawi AA, Rahman RN, Hammoud GM, Ibdah JA. Liver diseases in pregnancy: diseases unique to pregnancy. *World J Gastroenterol*. 2013;19:7639-46.
6. Sinha P, Kyle P, Gubbala P. Acute Fatty Liver of Pregnancy - A Review. *Int J of Gynecol Obstet*. 2009;13:1.
7. Knight M, Nelson-Piercy C, Kurinczuk JJ, Spark P, Brocklehurst P. A prospective national study of acute fatty liver of pregnancy in the UK. *Gut*. 2008;57:951-6.
8. Perosa M, Genzini T, Pandullo FL, Ferreira PJ, Miranda MA, Leitão R. Acute liver failure of pregnancy - Clinical experience with seven cases. *RBGO*. 2001;23:159-65.
9. Pereira SP, O'Donohue J, Wendon J, Williams R. Maternal and perinatal outcome in severe pregnancy related liver disease. *Hepatology*. 1997;26:1258-62.
10. Vigil-de Gracia P, Montufar-Rueda C. Acute fatty liver of pregnancy: diagnosis, treatment, and outcome based on 35 consecutive cases. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2011;24:1143-6.
11. Hepburn IS, Schade RR. Pregnancy-associated liver disorders. *Dig Dis Sci*. 2008;53:2334-58.
12. Ko HH, Yoshida E. Acute fatty liver of pregnancy. *Can J Gastroenterol*. 2006;20:25-30.
13. Brooks RR, Feller CM, Maye JP. Acute fatty liver of pregnancy: a case report. *AANA J*. 2002;70:215-7.
14. Boregowda G, Shehata HA. Gastrointestinal and liver disease in pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2013; 27:835-53.
15. Cowie P, Johnston I G. Acute fatty liver of pregnancy. *Anaesthesia Tutorial Week* 191. 2010;191:1-5.