



**UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR**

Ciências da Saúde

# **Testes de Função Hepática na Gravidez: da Prática Clínica à Evidência Científica**

**Dissertação realizada para obtenção do Grau de Mestre em  
Medicina**

**Autor: Tiago Ventura Gil Pereira**

Orientadora: Dra. Ana Rita Reis Aleixo  
Co-orientador: Dr. Humberto Gonçalves

**Covilhã, Maio 2012**

*“Não consiste a destreza do cavaleiro só em saber correr,  
senão em saber parar”*

---

Padre António Vieira,  
em *As Sete Propriedades da Alma*.

## Agradecimentos

As primeiras palavras de agradecimento têm de ir para a Dra. Rita Aleixo. Pela orientação extremada e sempre presente, pela disponibilidade e flexibilidade de horários e pela sua paciência em me explicar os meandros da Medicina Baseada na Evidência. Mas, principalmente, pela atenção, preocupação, carinho; no fundo, pela amizade: o meu Muito Obrigado! Se busquei uma janela de conhecimento disponível para uma simples orientação, encontrei um mundo de saber e compreensão inestimáveis, para hoje e para o amanhã.

Ao meu co-orientador, Dr. Humberto Lourenço, pela simpatia e sempre disponibilidade.

À minha irmã Márcia Ventura por ter contribuído activamente com informação de grande relevo para a elaboração desta monografia.

Ao Dr. Iurie Pantazi por me ter permitido flexibilizar os meus horários de estágio para que pudesse estar completamente centrado na redacção final desta tese.

Ao Dr. Hugo Oliveira pela boa disposição, paciência e por estar sempre disponível para acrescentar mais uma ou outra informação.

À professora Maria de Lurdes Ferreira pela revisão linguística.

Ao pessoal lá de casa, principalmente ao Daniel pelo apoio informático sempre disponível.

Aos meus amigos, mais que não seja, por oferecerem o seu apoio moral.

Aos meus pais e à minha família.

Aos pequenitos Gabriel e Eduardo.



## Resumo

Para o seguimento das grávidas de baixo risco, a norma n.º 037/2011 da Direcção-Geral de Saúde sobre “exames laboratoriais na gravidez de baixo risco” não engloba os testes de função hepática (TFH) no leque de exames requeridos para o seu seguimento. No entanto observou-se que, no contexto da prática clínica, alguns médicos assistentes de grávidas de baixo risco solicitam estas análises.

Neste sentido, pretende-se com esta monografia, 1) comparar a actual melhor evidência científica relativamente à necessidade de pesquisa de TFH durante a gravidez de baixo risco e 2) propôr, se justificável, recomendações baseadas na evidência para os Médicos de Medicina Geral e Familiar e de Ginecologia-Obstetrícia no que diz respeito à necessidade de pesquisa dos TFH durante a gravidez.

Para isso, foi efectuada uma pesquisa electrónica nas bases de dados de medicina baseada na evidência com os termos *MeSH Liver Disease, Pregnancy, Liver Function Test e Prenatal Care*. Realizou-se ainda uma pesquisa nas principais bases electrónicas com reconhecido valor científico que desenvolvem normas de orientação clínica (NOC) no âmbito do seguimento da grávida. Foram atribuídos, sempre que possível, níveis de evidência aos Resultados obtidos. Desta pesquisa seleccionaram-se 21 artigos (7 revisões sistemáticas, 6 artigos originais e 8 NOC) pela adequação ao tema.

Da análise destes artigos constatou-se que há um défice de evidência acerca da pertinência de se pedirem TFH no seguimento da grávida e/ou em que circunstâncias se devem pedir. Observou-se ainda que as alterações que se possam observar nos valores dos TFH durante a gravidez não traduzem necessariamente uma doença hepática subjacente (nível 2) e que o pedido de TFH no decurso da gravidez de baixo risco deverá ser considerado consoante o quadro clínico associado (nível 2). Constatou-se que, pelas características das doenças hepáticas da gravidez e dos TFH, há limitações para o uso dos TFH como meio de rastrear, em todas as grávidas, patologia hepática (nível 2). Observou-se ainda que nenhuma das NOC seleccionadas inclui a avaliação dos TFH nas grávidas com gestação de baixo risco, embora nestas os TFH não estejam indicados como “intervenções não recomendadas no seguimento pré-natal”.

Concluiu-se assim que, pelas limitações identificadas, o pedido de TFH no decurso da gravidez de baixo risco deverá ser considerado apenas consoante o quadro clínico associado (grau C; nível IIA). No entanto, por ser uma área com pouca evidência científica acumulada, é imperativa a realização de mais estudos que avaliem a utilidade/precisão com que os TFH conseguem prever a patologia hepática durante a gravidez.

## Palavras-chave

Doença hepática, gravidez de baixo risco, testes de função hepática, cuidados pré-natais.

## Abstract

Regarding the follow-up of low risk pregnancies, guideline 037/2001 of Direção-Geral de Saúde intituled “laboratory tests in low risk pregnancy” does not include liver function tests (LFTs). However, it was observed that the clinical practice of some doctors, when it comes to low-risk prenatal care, include these tests.

This thesis is intended to 1) compare the current best scientific evidence published regarding the relevance of LFTs in the context of low-risk prenatal care and to 2) suggest, if necessary, evidence-based recommendations for Family Physicians and Obstetricians concerning the prescription of these tests.

To do so, evidence-based medicine databases were searched using the MeSH terms Liver Disease, Pregnancy, Liver Function Test and Prenatal Care. Databases of the main guidelines issuing societies were also searched regarding this subject. Evidence levels were attributed whenever possible.

Of the search results 21 articles were selected (7 systematic reviews, 6 original articles and 8 guidelines).

After a careful evaluation, it was seen that there was a lack of evidence concerning the benefit of these exams in low-risk pregnancies. It was also noted that changes in LFTs values during pregnancy did not necessarily represent an underlying liver disease (level 2) and that, during low-risk pregnancies, LFTs should only be considered when a clinical motive is present (level 2). The use of LFTs as a screening method for the diagnosis of liver disease in pregnant women also showed limitations due to the characteristics of both the tests and the diseases (level 2). Furthermore, none of the guidelines selected included any reference to LFTs as a necessary tool to evaluate low-risk pregnancies, although these were not listed as “not recommended interventions in prenatal care”.

In conclusion, LFTs should only be considered in low-risk pregnant women when there is clinical suspicious of an underlying liver disease (grade C; level IIA). Studies that address the LFTs relevance/accuracy in diagnosing hepatic diseases during low-risk pregnancies are needed, as this is an area where little evidence is present.

## Key-words

*Liver Disease; Pregnancy; Liver Function Test; Prenatal Care*

# Índice

Agradecimentos .....	iii
Resumo .....	v
Palavras-Chave .....	vi
Abstract .....	vii
Key-words .....	viii
Índice .....	ix
Lista de Figuras .....	xi
Lista de Tabelas .....	xii
Lista de Acrónimos .....	xiii
<b>I. Introdução</b>	
I.A. Relevância do tema e justificação do título desta tese .....	1
I.B. Objectivo desta tese .....	1
I.C. Metodologia .....	3
<b>II. Desenvolvimento</b>	
II.A. Definição de gravidez .....	5
II.B. Avaliação e seguimento da grávida - determinação e gestão do grau de risco da gravidez .....	5
II.C. Alterações hepáticas na gravidez .....	10
II.D. A importância da análise dos TFH na gravidez .....	10
II.D.1. Aminotransferase da alanina (ALT) e aminotransferase do aspartato (AST) .....	12
II.D.2. Fosfatase Alcalina (FA) .....	13
II.D.3. $\gamma$ -glutamyl-transferase (GGT) .....	14
II.D.4. Desidrogenase do Lactato (LDH) .....	15
II.D.5. Novos marcadores em perspectiva .....	15
II.E. Patologias hepáticas específicas da gravidez .....	15
II.E.1. Hiperemese Gravídica .....	16

II.E.2. Colestase intra-hepática da gravidez -----	17
II.E.3. Pré-eclâmpsia/Eclâmpsia -----	19
II.E.4. Fígado Gordo Agudo da Gravidez -----	20
II.E.5. Síndrome HELLP -----	22
II.F. Resultados e Discussão -----	24
III. Conclusões Finais -----	32
Referências Bibliográficas -----	34
Anexos	
Anexo 1 -----	41
Anexo 2 -----	42
Anexo 3 -----	43

## Lista de Figuras

Figura 1 - Organograma representativo da gestão do grau de risco da grávida .....	9
Figura 2 - Representação esquemática da atitude do médico face à situação clínica de grávidas de baixo risco .....	31

## Lista de Tabelas

Tabela 1 - Exames laboratoriais na gravidez de baixo risco .....	2
Tabela 2 - Principais factores de risco no decurso de uma gravidez .....	6
Tabela 3 - Tabela de Goodwin modificado .....	7
Tabela 4 - Tabela de Goodwin modificado - reavaliação .....	8
Tabela 5 - Alterações fisiológicas durante a gravidez .....	10
Tabela 6 - Valores normais das enzimas hepáticas durante a gravidez .....	11
Tabela 7 - Causas para o aumento dos valores de ALT e AST .....	13
Tabela 8 - Causas para o aumento dos valores de FA .....	14
Tabela 9 - Características das doenças hepáticas específicas da gravidez .....	16
Tabela 10 - Diagnóstico diferencial entre Fígado Gordo Agudo da Gravidez e Síndrome HELLP - .....	21
Tabela 11 - Sistemas usados para classificar a Síndrome HELLP .....	23
Tabela 12 - Alterações nos TFH nas doenças hepáticas específicas da gravidez .....	24
Tabela 13 (Anexo 1) - <i>Assessing Quality of Evidence Strength-of-Recommendation Grades</i> -	42
Tabela 14 (Anexo 2) - <i>Strength-of-Recommendation Grades Classes of Recommendations</i> --	43
Tabela 15 (Anexo 3) - <i>Classes of Recommendations</i> .....	44

## Lista de Acrônimos

- Ac - Anticorpo
- ACeS - Agrupamento de Centros de Saúde
- Ag - Antígeno
- AgHBs - Antígeno de Superfície do Vírus da Hepatite B
- ALT - Alanina Aminotransferase
- ASRM - *American Society for Reproductive Medicine*
- AST - Aspartato Aminotransferase
- CID - Coagulação Intravascular Disseminada
- CS - Centro de Saúde
- DGS - Direcção Geral de Saúde
- dl - decilitro
- EAD - Exames Auxiliares de Diagnóstico
- FA - Fosfatase Alcalina
- FGAG - Fígado Gordo Agudo da Gravidez
- GGT -  $\gamma$ -Glutamyl-Transferase
- HELLP - *Hemolysis, Elevated Liver Enzymes, Low platelet count*
- ICSI - *Institute for Clinical Systems Improvement*
- IgG - Imunoglobulina G
- IgM - Imunoglobulina M
- KEMH - *King Edward Memorial Hospital*
- LCHAD - Desidrogenase 3-Hidroxiaxil-Coenzima A de Cadeia Longa
- LDH - Desidrogenase do Lactato
- MeSH - *Medical Subject Headings*
- MBE - Medicina Baseada na Evidência
- mg - miligrama
- MGF - Medicina Geral e Familiar
- mmHg - milímetros de mercúrio
- MOM - *Map of Medicine*
- MQIC - *Michigan Quality Improvement Consortium*
- NGC - *National Guideline Clearinghouse*
- NICE - *National Institute for Health and Clinical Excellence*
- NOC - Normas de Orientação Clínica
- PTGO - Prova de Tolerância à Glicose Oral
- RCOG - *Royal College of Obstetricians and Gynecologists*
- RCT - *Randomized Controlled Trial*
- Rh - Rhesus
- RN - Recém-nascido
- RMHP - *Rocky Mountain Health Plans*
- SORT - *Strength of Recommendation Taxonomy*
- SR - *Systematic Review*
- TTPA - Tempo de Tromboplastina Parcial Activada
- TFH - Testes de Função Hepática
- TP - Tempo de Protrombina
- TSA - Teste de sensibilidade a antibiótico
- UI - Unidades Internacionais
- VDRL - *Venereal Disease Research Laboratory*
- VIH - Vírus da Imunodeficiência Humana
- $\mu$ L- microlitro

# I. Introdução

## I.A. Relevância do tema e justificação do título desta tese

Durante os diversos estágios clínicos realizados em cuidados de saúde primários constatou-se que muitos dos médicos de Medicina Geral e Familiar (MGF), no decorrer das consultas de saúde materna, fazem a requisição analítica dos indicadores da função hepática.

Neste sentido, foi escolhido aleatoriamente um ficheiro de utentes do Agrupamento de Centros de Saúde (ACeS) Cova da Beira para tentar ilustrar esta situação. Assim, constatou-se que, durante o ano de 2011, foram pedidos testes de função hepática (TFH) a 54% das mulheres grávidas seguidas em consultas de Saúde Materna.

No entanto, e tendo como base a norma de orientação de clínica (NOC) n.º 037/2011 da Direcção-Geral de Saúde (DGS)<sup>1</sup> sobre “exames laboratoriais na gravidez de baixo risco”, os testes de função hepática não fazem parte do leque de exames requeridos para o seguimento das grávidas de baixo risco (tabela 1).

Intitulou-se esta dissertação de mestrado “Testes de Função Hepática na Gravidez: da Prática Clínica à Evidência Científica” de forma a tentar perceber se o delicado processo em que consiste a prática clínica vai ao encontro do actual estado da arte.

## I.B. Objectivo desta tese

Pretende-se, com esta monografia:

- comparar a actual melhor evidência científica relativamente à necessidade de pesquisa dos TFH durante a gravidez de baixo risco com as actuais orientações para os Médicos de MGF e de Ginecologia-Obstetrícia, de forma a tentar esclarecer os seguintes pontos:
  1. Há necessidade de requerer análises laboratoriais dos TFH no seguimento de grávidas de baixo risco?
  2. A alteração dos TFH é necessária e suficiente para o diagnóstico de algumas patologias maternas exclusivas da gravidez?
  3. Pode a norma da DGS estar desajustada às reais necessidades para que seja efectuado um completo e holístico seguimento das grávidas de baixo risco e devem os TFH ser incluídos no grupo dos parâmetros laboratoriais de rotina?

<b>Tabela 1 - Exames laboratoriais na gravidez de baixo risco</b>	
<b>1º Trimestre</b>	
<b>&lt; 13 semanas</b>	
1. Citologia cervical - Conforme recomendações do Plano Nacional de Prevenção e Controlo das Doenças Oncológicas 2007-2010 para as mulheres não grávidas	
2. Tipagem ABO e factor Rh 3. Pesquisa de aglutininas irregulares (teste de Coombs indirecto) 4. Hemograma completo 5. Glicémia em jejum 6. VDRL 7. Serologia Rubéola - IgG e IgM (se desconhecido ou não imune em consulta pré-concepcional)	8. Serologia Toxoplasmose - IgG e IgM (se desconhecido ou não imune em consulta pré-concepcional) 9. Ac VIH 1 e 2 10. AgHBs 11. Urocultura com eventual TSA
<b>2º Trimestre</b>	
<b>18-20 semanas</b>	
12. Serologia Rubéola (IgG e IgM, nas mulheres não imunes)	
<b>24-28 semanas</b>	
13. Hemograma completo 14. PTGO c/ 75g (colheita às 0h, 1h e 2horas) 15. Serologia Toxoplasmose - IgG e IgM (não imunes)	16. Urocultura com eventual TSA 17. Pesquisa de aglutininas irregulares (Coombs indirecto) nas mulheres Rh negativo *
* Nas 4 semanas antes da administração da imunoglobulina anti-D	
<b>3º Trimestre</b>	
<b>32-34 semanas</b>	
18. Hemograma completo 19. VDRL 20. Serologia Toxoplasmose - IgG e IgM (nas mulheres não imunes) 21. Ac. VIH 1 e 2	22. AgHBs (nas mulheres não vacinadas e não imunes no 1º trimestre) 23. Urocultura com eventual TSA
<b>35-37 semanas</b>	
24. Colheita (1/3 externo da vagina e ano-rectal) para pesquisa de <i>Streptococcus B hemolítico</i> do grupo B	

Adaptado de: Norma da DGS nº 037/2011.<sup>1</sup>

- propor, se justificável, recomendações baseadas na evidência para os Médicos de MGF e de Ginecologia-Obstetrícia no que diz respeito à necessidade de pesquisa dos "testes de função hepática" durante a gravidez.

Após a definição dos conceitos de Gravidez e TFH pretende-se explicar como se identifica o risco de uma gravidez, bem como caracterizar sucintamente as patologias hepáticas específicas da gravidez e qual o papel dos TFH para o seu diagnóstico.

Para além do exposto pretende-se ainda fazer uma pesquisa sumária pelas *guidelines* dos países/instituições mais relevantes na área da saúde materna para perceber em que patamar se encontra a comunidade internacional relativamente a esta temática.

## I.C. Metodologia

Foi efectuada uma pesquisa electrónica nas seguintes bases de dados de medicina baseada na evidência: *UptoDate*, *Clinical Evidence*, *Evidence Based Medicine*, *National Guideline Clearinghouse (NGC)*, *Guidelines Finder da National Electronic Library for Health*, *Canadian Medical Association Practice Guidelines*, *The Cochrane Library*, *DARE*, *Bandolier* e *PubMed*.

A estratégia de pesquisa nestas bases envolveu os termos *Medical Subject Headings (MeSH)* *Liver Disease*, *Pregnancy* e *Liver Function Test*, os quais foram associados com o operador booleano "AND" de forma a obter os estudos adequados ao tema.

Não se fez restrição da data de publicação dos artigos, mas estes foram seleccionados tendo em conta serem o mais recente possível. Na pesquisa, não existiu restrição de idioma.

A pesquisa foi realizada entre 23 de Novembro de 2011 e 12 de Abril de 2012.

É de realçar o contributo dos serviços centrais da Universidade da Beira Interior no acesso a vários artigos completos mais relevantes, aos quais não se tem acesso livre directo.

Posteriormente, foi realizada uma segunda pesquisa nas bases electrónicas acima referidas com o termo MeSH *Prenatal Care*.

Foi ainda feita uma pesquisa exhaustiva nas principais bases electrónicas com reconhecido valor científico, como associações nacionais de diferentes países, associações de especialistas e organizações de investigadores, que desenvolvem NOC e/ou pareceres científicos no ramo da Ginecologia-Obstetrícia, a saber: Direcção Geral da Saúde (DGS), *National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)*, *Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI)*, *National Guideline Clearinghouse (NGC)*, *Scottish Intercollegiate Guidelines Network*, *National Health and Medical Council*, *King Edward Memorial Hospital (KEMH)*, *Michigan Quality Improvement Consortium (MQIC)*, *Royal College of Obstetricians and Gynaecologist*

(RCOG), *Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada*, *New Zealand Guidelines Group*, *American Society for Reproductive Medicine*, *European Society of Human Reproduction and Embryology*, *Health Team Works*, *Rocky Mountain Health Plans (RMHP)*, *Sociedade Portuguesa de Medicina Materno-Fetal*, *Royal College of Physicians*, *Map of Medicine (MOM)*.

Não se fez restrição da data de publicação das NOC, mas estas foram seleccionadas tendo em conta serem o mais recente possível. Sempre que se encontraram NOC de vários anos sucessivos no mesmo endereço electrónico, optou-se por seleccionar o documento mais recente. Na pesquisa, não existiu restrição do idioma.

A pesquisa iniciou-se a 20 de Dezembro de 2011 e terminou a 17 de Março. Nos dias 12 e 13 de Abril de 2012 efectuou-se uma nova pesquisa de forma a verificar a existência de actualizações.

Para a elaboração da presente monografia foram também consultados capítulos de livros, manual e electronicamente, que se encontram devidamente referenciados na Bibliografia.

Pretendeu-se atribuir, sempre que possível, níveis de evidência aos Resultados obtidos com base na escala de qualidade e consistência da evidência da *American Board of Family Practice* (Anexo 1).

## II. Desenvolvimento

### II.A. Definição de gravidez

Gravidez (ou gestação) é “a duração de tempo que vai desde a concepção até ao nascimento”. A duração média da gestação é um traço específico para a espécie. No ser humano, a duração média, calculada a contar do primeiro dia do último período menstrual normal, é de 280 dias, com uma faixa normal de 259 dias (37 semanas) até 287 dias (41 semanas).<sup>2</sup>

Esta monografia centra-se no seguimento da gravidez de baixo risco pelo que se explica, de seguida, quais os parâmetros a considerar para proceder a esta classificação.

### II.B. Avaliação e seguimento da grávida - determinação e gestão do grau de risco da gravidez

A avaliação do risco durante a gravidez permite a detecção e tratamento precoce de complicações que possam induzir aborto espontâneo, parto pré-termo, morte fetal e aumento da morbilidade neonatal.<sup>3</sup>

A maioria das gestações, por definição, é considerada de baixo risco. Por gravidez de alto risco entende-se aquela em que existe uma probabilidade de um desfecho adverso para a mãe e/ou para o filho superior à incidência dessa complicação na população geral.<sup>4</sup>

Após a confirmação do diagnóstico de gravidez é fundamental avaliar os sentimentos da mulher, as suas expectativas face ao decurso da gravidez e ao parto e a aceitação do filho. É necessário conhecer:

1. Se foi uma gravidez planeada e desejada, ou se pelo contrário é uma gravidez geradora de *stress* e de grande ansiedade e quais os motivos que estão na origem de tal situação<sup>4</sup>;
2. Avaliar a saúde mental e a existência de hábitos nocivos, tais como o consumo habitual de medicamentos, álcool, tabaco, ou outras drogas.<sup>4</sup>

A gravidez pode ser muitas vezes o ponto de partida para a criação de estilos de vida saudáveis. O médico de família deve perceber que o reconhecimento de uma gravidez é um período importante na vida da mulher, mesmo quando ela não é desejada, e que pode representar um forte motivo para correcção e abandono de hábitos nocivos e modificação de

comportamentos. Assim, os factores de risco (tabela 2) que possam estar presentes devem ser identificados e, sempre que possível, minimizados.<sup>5</sup>

**Tabela 2 - Principais factores de risco no decurso de uma gravidez**

Factores psicológicos
Hábitos de vida
História clínica e obstétrica
Situação socio-profissional
Idade
Forma como surgiu a gestação
Presença de alterações físicas ou psicológicas induzidas pela gravidez

Adaptado de: Manual de Medicina Geral e Familiar.<sup>6</sup>

Na 1ª consulta, caso não tenha sido efectuado um exame pré-concepcional, é fundamental a abordagem psico-social da mulher para que se possa desenhar um plano de aconselhamento e vigilância adequado à situação da grávida e do casal.<sup>5</sup>

Após a avaliação psicológica é preciso investigar a existência de factores de risco biológicos. É da maior importância que a grávida tenha preparado a sua gravidez, tendo efectuado um exame pré-concepcional. Se este foi realizado e se a avaliação biofísica não apresenta alterações é indicativo de que a concepção ocorreu nas melhores condições. O exame pré-concepcional tem como finalidade a correcção atempada, antes da gravidez, de alterações biológicas e psicológicas, permitindo que quando a mulher deseja engravidar não ponha em risco o seu bem-estar e o do feto.<sup>3</sup>

Durante a avaliação inicial da grávida determina-se o Grau de Risco pela aplicação da Tabela de Goodwin modificada (tabela 3).

A Tabela de Goodwin:

- associa os diversos factores patológicos que condicionam a evolução da gravidez, monitorizando toda a gestação e orientando o clínico na sua actuação<sup>6</sup>;
- integra a história reprodutiva da mulher avaliando factores como a idade, a paridade e a história obstétrica anterior<sup>6</sup>;
- avalia a existência de patologia associada que influencie quer o período de concepção, quer o desenrolar da gestação, tais como hipertensão, diabetes, doenças crónicas, ou hábitos nocivos<sup>6</sup>;

- quantifica a evolução da gravidez actual, pontuando segundo o índice de gravidade as diferentes situações patológicas que podem surgir associadas ao decurso de uma gravidez.<sup>6</sup>

<b>Tabela 3 - Tabela de Goodwin modificado</b>		
<b>História Reprodutiva</b>		
Idade	≤ 17 > 40	= 3
	18-29	= 0
	30-39	= 1
Paridade	0	= 1
	1 - 4	= 0
	≥ 5	= 3
<b>História obstétrica anterior</b>		
Aborto habitual (≥ 3 consecutivos)		= 1
Infertilidade		= 1
Hemorragia pós-parto/dequitação manual		= 1
RN ≥ 4000 g		= 1
Pré-eclâmpsia/eclâmpsia		= 1
Cesariana anterior		= 2
Feto morto/morte neo-natal		= 3
Trabalho de parto prolongado ou difícil		= 1
<b>Patologia associada</b>		
Cirurgia ginecológica anterior		= 1
Doença renal crónica		= 2
Diabetes gestacional		= 1
Diabetes Mellitus		= 3
Doença cardíaca		= 3
Outros problemas médicos (bronquite crónica, lúpus, ...)		= 3
Índice de acordo com a gravidade		= (1 a 3)
<b>Total - soma dos diferentes índices</b>		
<b>Baixo Risco 0 - 2</b>		
<b>Médio Risco 3 - 6</b>		
<b>Alto Risco ≥ 7*</b>		

\* Consideram-se também de alto risco todas as grávidas toxicodependentes, adolescentes, e em situação de risco psico-social, por exemplo a gravidez resultante de violação ou de abuso sexual.

Adaptado de: Manual de Medicina Geral e Familiar.<sup>6</sup>

A avaliação do grau de risco permite determinar o local de vigilância e programar o número de consultas e exames a efectuar<sup>6</sup>:

- 1) toda a grávida de baixo risco deverá ser vigiada no Centro de Saúde (CS) e enviada à consulta de referência hospitalar entre a 36<sup>a</sup> e a 40<sup>a</sup> semana de gestação;
- 2) toda a grávida do médio ao alto risco que iniciar vigilância no CS deverá ser enviada à consulta de especialidade após a 1<sup>a</sup> consulta.

A comunicação entre os cuidados de saúde primários e secundários faz-se através do Boletim de Saúde da Grávida que deverá ser sempre correctamente preenchido.<sup>6</sup>

A vigilância da gravidez deverá iniciar-se precocemente, preconizando-se uma consulta mensal da 8<sup>a</sup> à 36<sup>a</sup> semana, seguida de consulta quinzenal até ao parto.<sup>6</sup>

Uma boa assistência médica e psicológica da grávida é fundamental para o bem-estar materno fetal e para a diminuição da morbimortalidade materna e fetal.<sup>6</sup>

Se a gravidez decorrer normalmente, sem detecção de qualquer anomalia do bem-estar materno-fetal, o grau de risco deverá ser sempre reavaliado e anotado à 36<sup>a</sup> semana de gestação<sup>6</sup> (tabela 4).

Tabela 4 - Tabela de Goodwin modificado (reavaliação)		
Gravidez actual	1 <sup>a</sup> Consulta	36 <sup>a</sup> Semana
Hemorragias ≤ 20 semanas = 1		
Hemorragias > 20 semanas = 3		
Anemia (≤ 10 g) = 1		
Gravidez prolongada ≥ 42 semanas = 1		
Hipertensão = 2		
Ruptura prematura de membranas = 2		
Hidrâmnios = 2		
Restrição do crescimento intra-uterino = 3		
Gravidez múltipla		
Apresentação pélvica = 3		
Má apresentação		
Isoimunização Rh = 3		

Adaptada de: Manual de Medicina Geral e Familiar.<sup>6</sup>

Assim, no decurso da sua gravidez, a grávida deve ser seguida tendo em conta o grau de risco, de acordo com a figura 1.

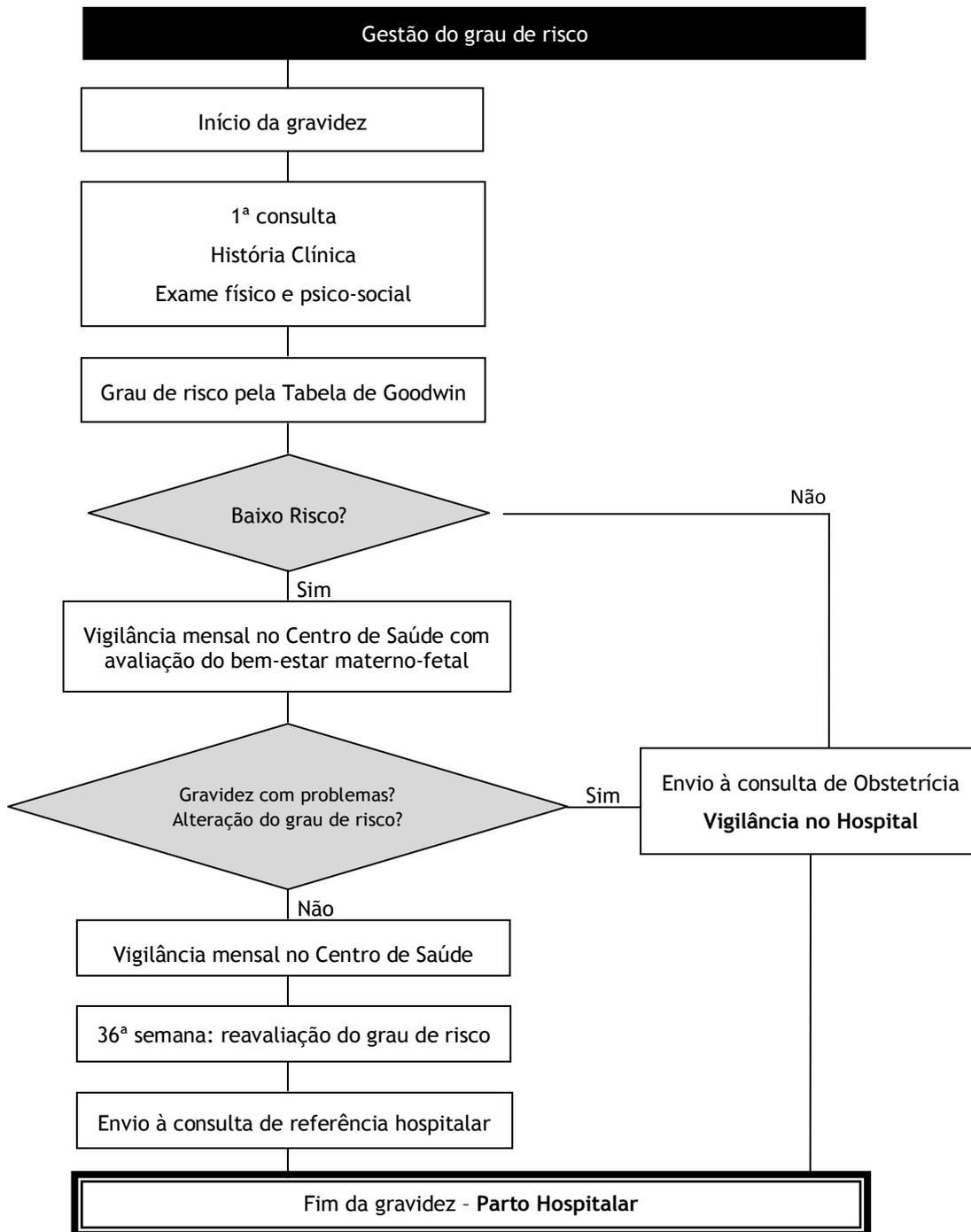


Figura 1 - Organograma representativo da gestão do grau de risco de uma gravidez. Adaptado de Manual de Medicina Geral e Familiar.<sup>6</sup>

## II.C. Alterações hepáticas na gravidez

Logo nas primeiras semanas a seguir à concepção observam-se no organismo da mulher profundas alterações anatómicas e fisiológicas.<sup>4</sup>

O conhecimento detalhado dos ajustamentos fisiológicos da gravidez, os quais podem mimetizar sinais e sintomas de algumas doenças, é imprescindível para ser possível discernir, na clínica, o que é normal do que é patológico<sup>4</sup> (tabela 5).

Tabela 5- Alterações fisiológicas durante a gravidez		
Diminuição	Sem alteração	Aumento
- contractibilidade da vesícula biliar	- níveis das aminotransferases (AST, ALT e GGT)	- volume sanguíneo
- hemoglobina	- níveis de bilirrubina	- débito cardíaco
- níveis de ácido úrico	- tempo de protrombina	- nível da FA
- concentração de albumina		- estado de hipercoagulabilidade (por alteração nos factores de coagulação)
- concentração de proteínas totais		
- concentração de antitrombina III		

Adaptado de: Wakim-Fleming J. & Zein NN.<sup>7</sup>

É importante realçar que apesar do aumento do débito cardíaco durante a gravidez atingir o seu valor mais elevado por volta da 32<sup>a</sup> semana, o nível do fluxo sanguíneo no fígado da mulher grávida permanece igual ao da mulher não grávida ou, como é indicado em certos estudos, existe mesmo uma diminuição deste.<sup>8</sup>

Por outro lado, a morfologia do fígado também não se altera durante a gravidez. No entanto, os TFH podem mostrar, com alguma frequência, alterações que podem mimetizar estados patológicos, pelo que devem ser interpretadas muito cuidadosamente.<sup>8</sup>

## II.D. A importância da análise dos TFH na gravidez

O fígado é um órgão envolvido em inúmeras funções, entre as quais se destacam a capacidade para metabolizar fármacos, receber nutrientes e outras substâncias absorvidas no intestino, neutralizar substâncias tóxicas, armazenar nutrientes como a glicose, aminoácidos e ácidos gordos, e biossintetizar proteínas, lipoproteínas, factores de coagulação, colesterol e biliar.<sup>9</sup>

Dada a contribuição do fígado em diversos parâmetros do organismo, a avaliação da sua função torna-se complexa. Os chamados TFH, habitualmente usados na clínica laboratorial, não avaliam quantitativamente a capacidade do fígado em executar muitas das funções acima descritas. Apesar de o termo “testes de função hepática” ser usado rotineiramente, já se sabe, desde longa data, que o seu significado é impreciso uma vez que os TFH não refletem a função do fígado. Assim, valores alterados podem ser devido a doenças não relacionadas com o sistema hepático e valores dentro dos limites de referência podem estar presentes em doentes com doença hepática avançada.<sup>10</sup> Tendo como base a avaliação de metabolitos ou enzimas plasmáticos, estes testes revelam a existência de disfunções e lesões hepatobiliares.<sup>9</sup> Entre as várias enzimas sintetizadas no fígado, as que se utilizam com maior frequência na prática clínica para diagnóstico de distúrbios hepatobiliares são as aminotransferases (aminotransferase da alanina - ALT - e aminotransferase do aspartato - AST), a  $\gamma$ -glutamil-transferase (GGT), a fosfatase alcalina (FA) e a desidrogenase do lactato (LDH). Uma vez que a maioria das proteínas plasmáticas é sintetizada no fígado, sendo a albumina o seu principal produto proteico, também se inclui nos TFH de rotina a avaliação das proteínas totais, albumina e tempo de protrombina (TP). O doseamento dos níveis de bilirrubina é também frequentemente utilizado, dado que a icterícia - manifestação clínica da hiperbilirrubinemia - cursa com uma série de patologias hepáticas e biliares.<sup>9</sup> (tabela 6)

Tabela 6 - Valores normais das enzimas hepáticas durante a gravidez				
Enzimas Hepáticas	Não grávidas	Trimestre		
		1º	2º	3º
AST (UI/l)	7-40	10-28	10-29	11-30
ALT (UI/l)	0-40	6-32	6-32	6-32
Bilirrubina ( $\mu\text{mol/l}$ )	0-17	4-16	3-13	3-14
Gamma GT (UI/l)	11-50	5-37	5-43	3-41
FA (UI/l)	30-130	23-100	43-135	133-418
Ácidos biliares ( $\mu\text{mol/l}$ )	5-10		5.3-5.7	5.6-6.5

UI - Unidades Internacionais;  $\mu\text{mol}$  micromole.

Adaptado de: Jamjute P. *et al.*<sup>8</sup>

Contrariamente ao que se passa com a FA, os níveis de bilirrubina total no sangue apresentam uma redução durante a gravidez, primariamente como resultado do aumento do volume plasmático e, conseqüentemente, da redução da concentração de albumina. Outros testes não são afectados significativamente pela gravidez normal, incluindo as avaliações séricas das enzimas ALT, AST, GGT e LDH.<sup>11</sup>

De seguida explica-se, sucintamente, alguns dos marcadores englobados nos TFH.

## II.D.1. Aminotransferase da alanina (ALT) e aminotransferase do aspartato (AST)

As enzimas ALT e AST estão presentes no interior das células - no citoplasma - pelo que o seu aumento pode significar dano hepatocelular.<sup>8</sup>

A ALT é mais específica do fígado pois está presente em maiores concentrações neste órgão<sup>12</sup>; pelo contrário, a AST pode ser encontrada no fígado, músculo cardíaco, músculo-esquelético, rins, pâncreas, pulmões, glóbulos brancos e vermelhos,<sup>12</sup> pelo que a sua análise é menos sensível e específica para o fígado.<sup>8</sup>

A necrose hepática que se observa na hepatite aguda, lesão tóxica ou isquémica resulta na libertação do conteúdo citoplasmático das células hepáticas para a circulação e, conseqüentemente, das aminotransferases. Mas, devido ao facto destas enzimas estarem presentes nas células do músculo-esquelético, a sua especificidade como marcadores de lesão hepatocelular é limitada; os níveis destas aminotransferases podem aumentar em consequência de um exercício físico intenso ou após dano muscular, como acontece na polimiosite,<sup>13</sup> ou como consequência de um estado de hipotireoidismo.<sup>8</sup> De facto, há algum tempo atrás, a análise dos valores da ALT e da AST eram utilizados para considerar o diagnóstico de enfarte do miocárdio.<sup>8</sup>

Aumentos discretos das aminotransferases (cerca de 1.5 vezes o limite superior dos valores normais) não indicam necessariamente doença hepática. Para além da razão já referida de estas enzimas estarem presentes noutros tecidos, também se pode considerar o facto dos valores destes marcadores não seguirem uma distribuição normal na população,<sup>14</sup> pois a sua distribuição é achatada, geralmente com uma longa “cauda” no extremo superior da escala.<sup>15</sup>

Os valores de AST e ALT são maiores em doentes obesos, provavelmente porque estes indivíduos têm geralmente fígado gordo.<sup>16</sup> Num estudo de 1990 comprovou-se a redução dos níveis de ALT com a perda de peso.<sup>17</sup> Deste ponto de vista, os limites superiores dos valores normais de AST e ALT podem ser maiores para os indivíduos mais obesos.<sup>18,19</sup>

Apesar de se tratar de uma situação pouco frequente, alguns indivíduos apresentam valores de AST cronicamente aumentados devido a um défice na depuração desta enzima da circulação.<sup>20</sup>

Em doentes assintomáticos com ligeiros aumentos das aminotransferases deve-se sempre considerar a possibilidade de abuso de álcool, hepatite B e hepatite C.<sup>13</sup>

A análise dos valores das aminotransferases pode dar indicações acerca da etiologia da doença hepática (tabela 7), bem como do seu grau de evolução:

- hepatite viral aguda - aumento dos níveis de ALT vários milhares de unidades por litro (U/l). O aumento dos níveis de ALT é bastante superior ao aumento dos níveis de AST<sup>8</sup>;
- lesão hepática aguda por intoxicação ou isquémia - observam-se níveis mais elevados de ALT (> 10.000 U/l) em doentes após lesão aguda por intoxicação por paracetamol ou lesão aguda isquémica. Nestes casos, os valores das aminotransferases normalizaram rapidamente após o tratamento da lesão aguda. O aumento dos níveis de ALT é bastante superior ao aumento dos níveis de AST<sup>8</sup>;
- hepatite/cirrose alcoólica - caracterizada por valores de ALT < 500 U/l e AST < 300 U/l. Geralmente nesta doença o *ratio* AST/ALT é maior do que 1 em 90% dos doentes, sendo na maioria dos casos superior a 2.<sup>21</sup> Quanto maior o *ratio* AST/ALT, maior a probabilidade de que haja um abuso do consumo de álcool e que este esteja a contribuir para a alteração dos TFH<sup>8</sup>;
- cirrose estabelecida por causa não alcoólica - se não houver um consumo de álcool em excesso, então considera-se que um aumento do *ratio* AST/ALT esteja presente em doentes com cirrose<sup>8</sup>;
- lesão hepática não alcoólica - geralmente o *ratio* AST/ALT é inferior a 1.<sup>8</sup>

Tabela 7 - Causas para o aumento dos valores de ALT e AST	
Aumento ligeiro ou moderado	Aumento acentuado
Induzido por drogas	Hepatite viral
Hiperemese gravídica	Drogas ou toxinas
Colelitíase	Síndrome HELLP
Fígado gordo agudo da gravidez	Pré-eclâmpsia severa
Colestase intra-hepática da gravidez	Ruptura hepática
Hepatite alcoólica	

Adaptado de: Jamjute P. *et al.*<sup>8</sup>

## II.D.2. Fosfatase Alcalina (FA)

A FA é produzida principalmente a partir do fígado e ossos,<sup>22</sup> mas também pode ser produzida pela placenta. A concentração da FA no sangue aumenta marcadamente durante o terceiro trimestre, sendo este aumento causado pela síntese e libertação na circulação materna da isoenzima placentária e, em menor extensão, por uma remodelação óssea materna aumentada.<sup>23</sup> Na realidade, estudos de densitometria óssea efectuados em mulheres antes e

depois da gravidez, revelaram uma diminuição de cerca de 3% na densidade mineral óssea do pós-parto.<sup>24</sup>

Níveis aumentados de FA estão presentes num grande leque de doenças (tabela 8).

Tabela 8 - Causas para o aumento dos valores de FA	
Aumento ligeiro ou moderado	Aumento acentuado
Fígado gordo agudo da gravidez	Obstrução biliar extra-hepática
Pré-eclâmpsia	Ruptura hepática
Síndrome HELLP	Cirrose biliar primária
Colestase intra-hepática da gravidez	Colestase induzida por drogas
Hiperemese gravídica	Sépsis
Fenitoína	Doenças infiltrativas (amiloidose, granulomatose, hepatite, neoplasia, entre outras)

Adaptado de: Jamjute P. *et al.*<sup>8</sup>

Devido à falta de especificidade da FA, a interpretação dos valores de actividade desta enzima no diagnóstico de colestase hepática durante o terceiro trimestre de gravidez reveste-se, necessariamente, de uma cautela acrescida.<sup>9</sup>

Quando se estiver em dúvida acerca da causa do aumento dos níveis de FA pode recorrer-se à electroforese para separar as isoenzimas; no entanto, este teste é bastante caro.<sup>8</sup> Em geral, se o aumento de FA:

- tiver origem hepática - há outros marcadores alterados, como as aminotransferases<sup>8</sup>;
- tiver origem óssea - há outros sintomas/sinais que se associam, como por exemplo, fracturas recentes, dores ósseas ou doença de Paget.<sup>25,26</sup>

### II.D.3. $\gamma$ -glutamyl-transferase (GGT)

A GGT é uma enzima que pode ser encontrada nas membranas celulares dos hepatócitos e das vias biliares, estando envolvida na transferência de aminoácidos.<sup>8</sup>

Geralmente, os níveis de GGT estão elevados quando existe colestase hepática e, neste caso, os níveis da FA também estão aumentados; se os valores de FA ou de outros TFH estiverem dentro dos valores normais, e não houver uma doença hepática de base presente, considera-se que a causa para o aumento dos níveis da GGT pode ser um excesso de consumo de álcool ou ingestão de determinados fármacos (fenobarbital, fenitoína, entre outros).<sup>25,26</sup>

Os níveis de GGT estão geralmente aumentados nos indivíduos que ingerem três ou mais copos de álcool -  $\geq 45$  gramas de álcool - por dia.<sup>27</sup>

#### II.D.4. Desidrogenase do lactato (LDH)

Desidrogenase de lactato é uma enzima que nos humanos está presente em praticamente todos os tecidos do corpo,<sup>9</sup> mas com variabilidade das isoformas:

- LDH-1 - músculo cardíaco e glóbulos vermelhos;
- LDH-2 - glóbulos brancos e miócitos;
- LDH-3 - pneumócitos;
- LDH-4 - rins, placenta e pâncreas;
- LDH-5 - hepatócitos.

O aumento dos níveis da LDH indica dano tecidual inespecífico devido às suas diversas origens. Por isso, não deve ser usado sozinho como um predictor de doença.<sup>8</sup>

Geralmente, os seus valores são normais na gravidez de baixo risco.<sup>23</sup>

#### II.D.5. Novos marcadores em perspectiva

As limitações identificadas dos diferentes TFH usados actualmente têm feito com que se tenha vindo a investigar substâncias com maior sensibilidade que possam fornecer mais informações quantitativamente relevantes acerca da função hepática.<sup>8</sup> Alguns destes testes referenciados pela literatura científica são os seguintes:

- depuração da indocianina verde<sup>28</sup>;
- teste respiratório da C-aminopirina<sup>29</sup>;
- teste respiratório da C-cafeína.<sup>30</sup>

### II.E. Patologias hepáticas específicas da gravidez

A patologia hepática que pode ocorrer durante a gravidez pode ser abordada em três níveis:

- a) doença hepática pré-existente;
- b) doença hepática específica da gravidez;
- c) doença hepática aguda ou doença da árvore biliar coincidentes com a gravidez.<sup>8</sup>

Tendo em consideração de que esta revisão se centra na averiguação da necessidade da avaliação rotineira da função hepática na grávida de baixo risco, considerar-se-á apenas um dos níveis anteriores, isto é, aquele que concerne às doenças hepáticas específicas da gravidez:

- Hiperemese gravídica;
- Colestase intra-hepática da gravidez;
- Pré-eclâmpsia/eclâmpsia;
- Síndrome de HELLP;
- Fígado gordo agudo da gravidez.

As doenças hepáticas específicas da gravidez têm a característica comum de serem mais frequentes num determinado intervalo de tempo<sup>31</sup> (tabela 9).

Tabela 9 - Características das doenças hepáticas específicas da gravidez		
Doença	Trimestre	Características clínicas
Hiperemese gravídica	1º	Náuseas, vômitos, perda de peso, défices nutricionais
Colestase intra-hepática da gravidez	2º/3º	Prurido, icterícia, fadiga, dor abdominal, esteatorreia
Pré-eclâmpsia/Eclâmpsia	2º/3º	Hipertensão, edema, proteinúria, défice neuronal (cefaleias, convulsões, coma)
Fígado gordo agudo da gravidez	3º	Náuseas, vômitos, dor abdominal, fadiga, icterícia
Síndrome HELLP	3º	Dor abdominal, náuseas, vômitos, edema, hipertensão, proteinúria

Adaptado de: Lee NM. & Brady CW.<sup>31</sup>

### II.E.1. Hiperemese Gravídica

- Caracterização clínica e dados epidemiológicos:

A hiperemese gravídica é uma patologia que cursa com a presença de náuseas e vômitos, refractários ao tratamento, e hipersalivação. Geralmente, provoca desequilíbrios hidro-electrolíticos, perda de peso (5% ou mais) e défices nutricionais, pelo que muitas vezes é necessário internamento hospitalar.<sup>31,32</sup>

Apesar de a presença de náuseas e vômitos no início da gravidez ser bastante comum, com cerca de 50% das mulheres grávidas a apresentarem estes sintomas durante as primeiras

semanas de gestação,<sup>33,34</sup> não há uma delimitação nítida entre os “enjoos matinais” e a hiperemese gravídica: esta última é considerada o limite máximo do espectro da gravidade daqueles sintomas.<sup>34</sup> A incidência desta patologia varia entre 0.3-2% das gravidezes.<sup>35,36</sup>

- Etiologia:

Foram descritas várias causas para a hiperemese gravídica mas a etiologia permanece incerta. Entre algumas propostas descritas encontram-se os factores psicológicos,<sup>34,36,37,38</sup> hipertiroidismo<sup>34</sup> e alterações nos níveis hormonais, nomeadamente aumento dos estrogénios, diminuição da prolactina e hiperactividade do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal.<sup>36</sup> Outras teorias incluem motilidade gástrica anormal,<sup>34,36,38,39</sup> disfunção do sistema nervoso autónomo,<sup>34,37,40</sup> alterações lipídicas<sup>34,35,41</sup> e défices nutricionais.<sup>34,36,38</sup>

- Alterações analíticas:

O envolvimento hepático está presente em cerca de 50-60% das grávidas com hiperemese gravídica.<sup>31,34,42</sup> Os valores das enzimas ALT e AST podem elevar-se acima de 200 U/l, sendo mais comum os valores de ALT serem superiores aos de AST<sup>31,34,43</sup>; pode estar presente uma ligeira hiperbilirrubinemia<sup>34,46</sup> e os valores da amilase e lipase plasmáticas podem estar aumentados (por efeito da hipersecreção das glândulas salivares). A severidade destas alterações hepáticas está de acordo com a gravidade dos vómitos.<sup>36,44</sup> A elevação dos valores das aminotransferases é, geralmente, inferior na hiperemese gravídica do que nas hepatites virais; de igual forma, os níveis da amilase sanguínea na hiperemese gravídica estão menos elevados do que nas pancreatites agudas.<sup>36</sup>

- Diagnóstico:

É importante frisar que, apesar das alterações analíticas descritas, a hiperemese gravídica é um diagnóstico clínico e de exclusão. Realça-se ainda que os TFH normalizam quando os sintomas desaparecem.<sup>34,45</sup>

## II.E.2. Colestase intra-hepática da gravidez

- Dados epidemiológicos:

A colestase intra-hepática da gravidez é uma patologia rara, com prevalência na ordem dos 1/1000 a 1/10.000 gravidezes e que ocorre principalmente durante o segundo e terceiro trimestres. Esta patologia é significativamente mais comum em mulheres múltíparas, de idade avançada e com história de colestase por uso de contraceptivos orais.<sup>7,31,36,46,47</sup>

- Etiologia:

A etiologia da colestase intra-hepática é multifactorial: podem contribuir para o seu desenvolvimento factores genéticos, hormonais e ambientais. Alterações genéticas na bomba exportadora dos sais biliares (ABCB11) dos hepatócitos para a bÍlis e na *multidrug resistance protein 3* (ABCB4) podem ser alguns dos factores de risco para o desenvolvimento da colestase intra-hepática da gravidez.<sup>31,36,48,49</sup> Algumas modificações induzidas por estas alterações genéticas levam a um aumento na sensibilidade ao estrogénio, o que provoca uma deficiente sulfatação e transporte dos ácidos biliares. Assim, como durante a gravidez há um aumento dos níveis de estrogénio que terão acção sobre os hepatócitos diminuindo a sua permeabilidade e consequente absorção dos ácidos biliares pelo fígado, existe um comprometimento da transferência materno-fetal de ácidos biliares através da placenta o que faz com que haja um aumento dos níveis de ácidos biliares no feto para valores potencialmente tóxicos.<sup>36,48,50,51</sup>

- Sinais e sintomas:

No que diz respeito à sintomatologia, o sintoma clássico desta patologia é o prurido que, por norma, aparece no segundo ou terceiro trimestres. Acomete geralmente as palmas das mãos e as plantas dos pés, pode generalizar-se a todo o corpo e agrava-se à noite, podendo ser bastante incomodativo. Geralmente desaparece nas primeiras 48 horas após o parto.<sup>31,36</sup>

Ao exame físico podem ser visíveis escoriações na pele pelo acto de coçar. Nas quatro semanas seguintes ao aparecimento do prurido surge icterícia em aproximadamente 10-25% das doentes.<sup>7,31,36</sup> Outros sintomas incluem fadiga, anorexia, dor epigástrica e esteatorreia devido à mal-absorção dos lípidos. Esta mal-absorção também pode provocar défice de vitamina K.<sup>31</sup>

- Alterações analíticas:

Analicamente, o aumento dos ácidos biliares plasmáticos pode ser o primeiro ou mesmo o único parâmetro laboratorial a estar alterado, com valores 10 a 25 vezes superiores aos considerados normais. Os valores do ácido cólico aumentam e os do ácido chenodesoxicólico diminuem, pelo que o quociente entre os dois está aumentado comparativamente com as grávidas sem colestase intra-hepática.<sup>31,36,50</sup> Outras alterações que podem estar presentes são o aumento das aminotransferases que se verifica em cerca de 60% das doentes para valores que raramente excedem duas vezes o limite superior dos valores de referência, sendo que, em alguns casos, esse aumento pode superar as 1000 U/l.<sup>31,36</sup> Os níveis de bilirrubina podem estar elevados mas geralmente não ultrapassam os 6 mg/dl. A FA está marcadamente elevada mas como esta costuma estar aumentada durante a gravidez não é um bom marcador diagnóstico. O TP é geralmente normal, mas pode estar aumentado se houver um défice de vitamina K.<sup>7,31,36</sup>

- Diagnóstico:

Por norma não se realiza biópsia hepática para o diagnóstico desta patologia, pelo que o diagnóstico é clínico e laboratorial.<sup>31,36,50</sup>

### II.E.3. Pré-eclâmpsia/Eclâmpsia

As doenças hipertensivas da gravidez são a causa mais frequente de morbidade e mortalidade materna e fetal. Por apresentarem quadros com organização semiológica e prognóstico diferentes são classificadas em hipertensão arterial crónica, hipertensão arterial transitória e pré-eclâmpsia/eclâmpsia, sendo esta última a patologia de perturbação multiorgânica responsável pela maior parte dos internamentos, induções de partos e partos distócicos.<sup>9</sup>

- Caracterização clínica e dados epidemiológicos:

A pré-eclâmpsia é definida como o quadro de hipertensão arterial associada a proteinúria<sup>9,11,31,36,52</sup> numa mulher com mais de 20 semanas de gravidez, durante o parto ou no puerpério, tendo em consideração que a mulher era previamente normotensa e sem proteinúria. Considera-se hipertensão arterial quando uma medição ocasional da pressão arterial diastólica é maior ou igual a 110 mmHg ou duas ou mais medições consecutivas iguais ou superiores a 90 mmHg; a proteinúria é considerada sempre que a presença de proteínas na urina for superior a 300 mg/24 horas.<sup>9,31,53-55</sup> No entanto, outros sinais e sintomas devem ser considerados, como é o caso da oligúria, distúrbios cerebrais ou visuais, dor epigástrica, náuseas, vômitos, edema pulmonar, função hepática alterada e trombocitopenia. Para além disso, a pré-eclâmpsia pode ainda evoluir para condições clínicas mais graves como eclâmpsia e síndrome HELLP.<sup>9,11</sup>

A eclâmpsia envolve todos os parâmetros da pré-eclâmpsia bem como sintomas neurológicos tais como cefaleias, distúrbios visuais e convulsões seguidas ou não de coma (não atribuíveis a epilepsia ou a qualquer outra doença convulsiva).<sup>9,31</sup> Afecta cerca de 5-10% das grávidas e ocorre geralmente no final do segundo ou durante o terceiro trimestre de gravidez.<sup>31</sup> Os factores de risco para pré-eclâmpsia/eclâmpsia incluem nuliparidade, gravidez em idade precoce ou tardia, resistência à insulina, obesidade e infecções.<sup>31,55,57</sup>

- Etiologia e fisiopatologia:

Apesar de a pré-eclâmpsia ser uma das disfunções gravídicas mais bem estudadas, a sua etiologia e fisiopatologia não são ainda perfeitamente conhecidas. Contudo, existem três factores etiológicos principais que estão potencialmente relacionados com o desenvolvimento de pré-eclâmpsia, tais como a deficiente invasão do trofoblasto, má adaptação imunológica e

predisposição genética.<sup>57-59</sup> Existem ainda factores de risco bem descritos que suportam a importante contribuição do desenvolvimento de *stress oxidativo*<sup>9,60</sup> e da disfunção da célula endotelial.<sup>9,36,61</sup> A disfunção no controlo do tónus vascular provoca hipertensão, a permeabilidade vascular aumentada leva a edema e proteinúria, podendo também ocorrer coagulopatia. Assim, a pré-eclâmpsia poderá afectar a função do fígado mas também a de outros órgãos e sistemas.<sup>9,36,62</sup>

- Alterações analíticas:

Nestes distúrbios, as aminotransferases podem apresentar valores 10 a 20 vezes superiores aos valores normais. A FA excede os níveis normalmente observados durante a gravidez e a bilirrubina pode apresentar uma elevação inferior a 5 mg/dl. No entanto, não existem marcadores preditivos fiáveis de pré-eclâmpsia e muitos dos achados laboratoriais no sangue materno não são consistentes entre os diferentes estudos ou são apenas observados nas formas severas de pré-eclâmpsia - este é o caso das enzimas hepáticas que muitas vezes só se elevam nas formas severas de pré-eclâmpsia.<sup>9</sup>

#### II.E.4. Fígado Gordo Agudo da Gravidez (FGAG)

- Dados epidemiológicos:

O FGAG é uma complicação rara, mas potencialmente fatal, que ocorre mais frequentemente no terceiro trimestre de gestação. Estima-se que a sua prevalência seja de um caso por 10 000 a 15 000 gravidezes. A mortalidade materna ronda os 18% e a mortalidade fetal os 23%.<sup>31,43,63</sup> Esta patologia é mais comum em mulheres nulíparas com mais de 30 anos, em gravidezes gemelares e em gravidezes de feto masculino.<sup>31</sup>

- Etiologia:

Embora a etiologia do FGAG não esteja perfeitamente esclarecida, vários estudos documentaram uma forte associação entre esta doença e a deficiência de desidrogenase 3-hidroxiacil-coenzima A de cadeia longa (LCHAD) no feto.<sup>31,64,65</sup> A LCHAD, uma das constituintes da proteína trifuncional mitocondrial, catalisa a terceira etapa da B-oxidação dos ácidos gordos, e a sua deficiência resulta na acumulação no organismo de ácidos gordos de cadeia média e longa e dos seus metabolitos.<sup>9,64</sup> Em circunstâncias normais, um indivíduo que é heterozigótico relativamente a mutações enzimáticas do processo oxidativo dos ácidos gordos não apresenta uma função anormal da oxidação destes ácidos. Contudo, quando uma mulher grávida heterozigótica tem um feto homozigótico para tais mutações, os ácidos gordos fetais acumulam-se e, na mãe, ocorre a deposição de microvesículas de gordura nos hepatócitos, provocando insuficiência hepática com redução da actividade sintética do

fígado. O mecanismo preciso através do qual um feto com deficiência de LCHAD causa FGAG numa mãe heterozigótica é ainda pouco claro.<sup>9,31,64</sup>

- Sinais e sintomas:

As grávidas com FGAG apresentam, tipicamente, uma a duas semanas de sintomatologia inespecífica como náuseas, vômitos, dor abdominal e fadiga; a presença de icterícia também é frequente e algumas grávidas têm ainda hipoglicemia moderada a severa, encefalopatia e coagulopatia.<sup>7,31</sup> Aproximadamente 50% das grávidas apresentam também sinais de pré-eclâmpsia, apesar de os níveis da hipertensão não serem geralmente severos.<sup>31</sup>

- Alterações analíticas:

As alterações laboratoriais focam-se na elevação dos níveis das aminotransferases; este aumento pode ser moderado, até valores de 1000 UI/l. Os valores das células da série branca podem estar acima do que é normal durante a gravidez e, à medida que a doença progride, pode ocorrer trombocitopenia, com ou sem coagulação intravascular disseminada (CID), com a actividade da antitrombina III profundamente diminuída, e hipoalbuminémia. Os níveis de creatinina e ácido úrico estão geralmente elevados.<sup>31,66,67</sup> O FGAG e a síndrome HELLP apresentam sobreposição do quadro clínico. (tabela 10). No entanto, apesar de algumas características laboratoriais serem coincidentes em ambas as patologias, os achados laboratoriais que não estão presentes na síndrome HELLP são hipoglicemia, hipocolesterolemia, hipotriacilgliceridemia, níveis diminuídos de fibrinogénio (muitas vezes inferior a 300 mg/dl) e de outros factores de coagulação, bem como prolongamento do TP e tempo de tromboplastina parcial activada (TTPA).<sup>9,23,68,69</sup>

Tabela 10 - Diagnóstico diferencial entre FGAG e Síndrome de HELLP

Sintoma	FGAG	HELLP
Paridade	Nulíparas, gémeos	Múltiparas, maior faixa etária
Icterícia	Comum	Incomum
Amónia	↑	N
Encefalopatia	+	-
Plaquetas	↓ - N	↓
TP	Prolongado	N
TTPA	Prolongado	N
Fibrinogénio	↓	N ou ↑
Glicémia	↓	N

↑ - Elevado; ↓ - Reduzido; N - Normal. Adaptado de: Kondrackiene J & Kupcinskas L.<sup>36</sup>

### II.E.5. Síndrome HELLP

- Caracterização e dados epidemiológicos:

A síndrome HELLP caracteriza-se pela associação de enzimas hepáticas elevadas, trombocitopenia e sinais de hemólise em grávidas. Tem uma prevalência na ordem dos 0,1% e ocorre mais frequentemente durante o segundo e terceiro trimestres, sendo a maioria dos casos detectada entre a 28<sup>a</sup> e a 36<sup>a</sup> semanas de gravidez.<sup>7,36,70,71</sup> O acrónimo HELLP representa as iniciais das alterações laboratoriais na língua inglesa (H - *hemolysis*; EL - *elevated liver enzymes*; LP - *low platelet count*).

- Fisiopatologia:

A fisiopatologia da síndrome HELLP é similar à da pré-eclâmpsia com envolvimento de disfunção e/ou lesão da célula endotelial, activação do complemento e da cascata da coagulação, agregação plaquetar e alteração da razão vasoconstrictores/vasodilatadores.<sup>9,72</sup> Foi descrita uma associação desta síndrome com uma alteração na LCHAD, o que sugere a possível relação entre a síndrome HELLP e o FGAG.<sup>31</sup> O vasoespasmo, a vasoconstrição e a disfunção endotelial, juntamente com a adesão e agregação plaquetares e a activação da coagulação intravascular resultam em anemia hemolítica microangiopática, trombocitopenia e elevação das enzimas hepáticas (devido à necrose hepática). Se o ciclo vicioso de disfunção endotelial e activação da coagulação intravascular continuar, pode ocorrer CID, resultando em complicações hemorrágicas fatais e falência multiorgânica.<sup>9,72</sup>

- Sinais e sintomas:

A maioria das grávidas com síndrome de HELLP apresenta sintomatologia inespecífica como dor abdominal no quadrante superior direito do abdómen, náuseas e vômitos, mal-estar geral e edema - o qual condiciona um aumento de peso significativo. A icterícia ocorre em menos de 5% das doentes. Hipertensão e proteinúria estão presentes em cerca de 85% dos casos. Menos comum é a ocorrência de insuficiência renal (com aumento do ácido úrico), diabetes insípida e síndrome antifosfolípídico. As complicações que podem ocorrer tardiamente incluem a CID, edema agudo do pulmão, *abruptio placentae* e descolamento da retina.<sup>31,36,71</sup>

- Alterações laboratoriais:

A nível laboratorial, a hemólise é detectada quando se observa uma morfologia eritrocitária característica (por exemplo: esquizócitos em esfregaços de sangue periférico), quando existe um aumento da concentração de bilirrubina total igual ou superior a 1.2 mg/dl e de desidrogenase láctica igual ou superior a 600 UI/l, ou uma redução nos níveis de haptoglobina.<sup>31,72,73</sup> Os valores de corte para o diagnóstico de trombocitopenia também podem variar, embora o mais frequente seja uma contagem inferior a 100.000/ml, assim

como os valores de transaminases usados para classificar “enzimas hepáticas elevadas” (variam desde valores de AST iguais ou superiores a 40 UI/l a valores de AST iguais ou superiores a 70 UI/l).<sup>7,9,70,74</sup>

Apesar de a síndrome HELLP poder ser confundida com o FGAG, o aumento dos TP e TTPA, a hipoglicemia e os níveis elevados de creatinina são mais comuns em grávidas com síndrome HELLP do que com FGAG.<sup>36,75</sup>

Relativamente à relação entre a síndrome HELLP e a pré-eclâmpsia severa, apenas 4-12% das mulheres grávidas com pré-eclâmpsia severa desenvolvem a síndrome HELLP. Para além disso, a síndrome HELLP pode estar presente em mulheres que não apresentem os sinais típicos de pré-eclâmpsia - hipertensão arterial e proteinúria<sup>9,70,72,76</sup> - e a classificação da sua gravidade é feita, segundo alguns autores, tendo em conta os achados laboratoriais de hemólise, de trombocitopenia e de disfunção hepática.<sup>9,74</sup>

- Classificação:

Deste modo, pela sua gravidade e orientação clínica, a síndrome HELLP tem sido considerada uma entidade própria.<sup>9</sup> A tabela 11 descreve dois sistemas usados na classificação e categorização da síndrome HELLP.

Tabela 11 - Sistemas usados para classificar a síndrome HELLP	
Sistema de <i>Mississippi</i>	Sistema de <i>Tennessee</i>
<p><b>Trombocitopenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- classe 1: plaquetas &lt; 50.000/<math>\mu</math>L</li> <li>- classe 2: plaquetas &gt; 50.000 - 100.000/<math>\mu</math>L</li> <li>- classe 3: plaquetas &gt; 100.000 - 150.000/<math>\mu</math>L</li> </ul> <p><b>Hemólise + disfunção hepática:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- LDH &gt; ou = 600 UI/l</li> <li>- AST e/ou ALT &gt; ou = 40 UI/l</li> </ul>	<p><b>Expressão completa:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- plaquetas &lt; 100.000/<math>\mu</math>L</li> <li>- LDH <math>\geq</math> 600 UI/l</li> <li>- AST <math>\geq</math> 70 UI/l</li> </ul> <p><b>Expressão incompleta:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- presença de apenas um ou dois dos critérios de diagnóstico acima descritos.</li> </ul>

$\mu$ L- microlitro

Adaptado de: Belo L RI. & Patrício B.<sup>9</sup>

Os casos que apresentam síndrome HELLP de classe 1 (de acordo com o sistema de classificação de *Mississippi*, de três classes) ou que apresentam expressão completa da síndrome HELLP (de acordo com a classificação de *Tennessee*, de expressão completa/incompleta) representam as formas mais severas e estão associadas a uma frequência maior de complicações maternas.<sup>9,76</sup>

Em jeito de resumo, apresenta-se a seguinte tabela (tabela 12) que relaciona as alterações dos valores dos TFH em cada uma das patologias supra-citadas.

Tabela 12 - Alterações dos TFH nas doenças hepáticas específicas da gravidez							
Doença	ALT e AST	Ácidos biliares	Bilirrubina	FA	Plaquetas	TP	Proteínas na urina
Hiperemese gravídica	1-2 x	N	< 5 mg/dl	1-2 x	N	N	N
Colestase intra-hepática da gravidez	1-4 x	30-100 x	< 5 mg/dl	1-2 x	N	N	N
Fígado gordo agudo da gravidez	1-5 x	N	< 10 mg/dl	1-2 x	+ - ↓	+ - ↑	+ - ↑
Pré-eclâmpsia/eclâmpsia	1-100 x	N	< 5 mg/dl	1-2 x	+ - ↓	+ - ↑	↑
Síndrome de HELLP	1-100 x	N	< 5 mg/dl	1-2 x	↓	+ - ↑	+ - ↑

N - Normal.

Adaptado de: Jamjute P. *et al.*<sup>8</sup>

## II.F. Resultados e Discussão

Nos métodos de realização de uma revisão baseada na evidência é fundamental a análise aprofundada e estratificada da selecção bibliográfica obtida.

Da pesquisa efectuada nas bases de dados de medicina baseada na evidência (MBE), e já descrita na Metodologia da presente monografia, obteve-se um universo de 6707 artigos, dos quais se seleccionaram 13 artigos tendo em conta a adequação ao tema:

- 7 revisões sistemáticas;
- 6 artigos originais.

Tendo em consideração que a maioria dos artigos seleccionados foram revisões sistemáticas, muita da informação recolhida centrou-se na análise da bibliografia científica relativa à caracterização de determinadas doenças hepáticas relacionadas com a gravidez (definição, epidemiologia, sintomatologia, EAD, terapêutica e seguimento).

Neste sentido, constatou-se em vários dos estudos analisados que se realçava a importância da análise dos TFH para o diagnóstico de uma doença hepática específica e seu seguimento, estando o foco centrado no significado que estas alterações podem ter e não na necessidade/utilidade de se pedirem os testes como forma de rastreio destas patologias.

Assim, constatou-se que **a) Embora se observe relação entre alterações dos TFH e patologia hepática na grávida, há um déficit de evidência acerca de qual a pertinência de se pedir TFH para o seguimento da grávida de baixo risco e/ou em que circunstâncias se pedir.**

A título de exemplo do exposto, destacam-se os artigos:

- Riely<sup>77</sup>, uma revisão de 1999 - “a gravidez em si provoca muito poucas alterações nos resultados dos parâmetros hepáticos, permanecendo os valores de ALT, AST, GGT, bilirrubina total e ácidos biliares dentro dos valores normais, no entanto, com aumento ligeiro, nos níveis de FA no 1º trimestre. [...] Por isso, aumentos nas aminotransferases ou GGT significam presença de patologia, pelo que se deve investigar o quadro clínico em causa”.
- Kondrackiene & Kupcinskas<sup>36</sup>, uma revisão de 2008 - “um aumento nas concentrações das aminotransferases, bilirrubina e ácidos biliares durante a gravidez é sempre patológica e deve obrigar a mais avaliações de diagnóstico”;
- Wakim-Fleming & Zein<sup>7</sup>, uma revisão de 2005 - “níveis elevados de aminotransferases e bilirrubina em mulheres grávidas são anormais e devem alertar para a necessidade de iniciar prontamente o estudo do diagnóstico diferencial”;
- Já o artigo Jamjute *et al*<sup>8</sup>, de 2009, refere que “a interpretação correcta dos TFH numa fase precoce da doença hepática pode propiciar um tratamento precoce e assim reduzir a incidência de complicações”.

Por outro lado constatou-se que **b) As alterações que se possam observar nos valores dos TFH não significam necessariamente que exista uma doença hepática subjacente (nível de evidência 2)**

- Como se confirma numa revisão sistemática de 2011, de Thangaratinam *et al*<sup>7</sup>, que agrupou um conjunto de artigos científicos de forma a determinar a precisão com que os TFH predizem complicações em mulheres com pré-eclâmpsia, “a presença de valores de enzimas hepáticas elevadas estava associada a um aumento da probabilidade de desenvolvimento de complicações maternas e fetais, mas valores de enzimas hepáticas normais não excluem a presença de doença, sendo, nesse sentido, a especificidade superior à sensibilidade”.
- Wakim-Fleming & Zein<sup>7</sup>, uma revisão de 2005 - “testes de função hepática anormais observam-se em 10% das gravidezes, embora estas alterações não representem, frequentemente, doença hepática. Valores baixos de albumina e elevados de fosfatase alcalina são normalmente resultantes das alterações hepáticas fisiológicas que ocorrem durante a gravidez.”
- Já Jamjute *et al*<sup>8</sup>, em 2009, refere que “TFH normais nem sempre indicam que a actividade hepática se encontra sem alterações” e “TFH anormais podem indicar a

presença de alteração hepática e propiciar pistas acerca da etiologia da doença, mas nem sempre é o caso”.

Noutro grupo de artigos constatou-se que **c) O pedido de TFH no decurso da gravidez de baixo risco deverá ser considerado consoante o quadro clínico associado. (nível de evidência 2)**

- Knox<sup>79</sup>, de 1998 - “abordar as doenças hepáticas na gravidez tendo em conta um leque de informações, nomeadamente, tempo de gestação, sintomatologia e sinais presentes e valores dos TFH, de forma a tentar esclarecer as possibilidades diagnósticas”;
- Turunen *et al*<sup>80</sup>, referente à colestase intra-hepática, refere ao longo do texto que se devem analisar os TFH se houver sintomatologia que possa indicar doença hepática; se o quadro clínico for evidente, “a grávida deve ser referenciada para os cuidados secundários mesmo sem testes laboratoriais”.
- Schutt & Minuk<sup>81</sup>, afirma que “o estado clínico, idade gestacional e os parâmetros dos TFH são importantes para ajudar a estabelecer um diagnóstico”.

Por outro lado, constatou-se que, **d) quer pelas características das doenças hepáticas da gravidez, quer pelas características dos TFH, estes têm limitações para que sejam usados como meio de rastreio, em todas as grávidas, de patologia hepática. (nível de evidência 2)**

As limitações encontradas foram:

**1. Baixa prevalência das doenças hepáticas específicas da gravidez.**

- Como se referiu na secção II.E desta monografia, a prevalência da maioria das doenças hepáticas específicas da gravidez é relativamente baixa.

- Ch’ng CL *et al*<sup>82</sup>, por outro lado, num estudo original prospetivo de 2002 constatou-se que “as doenças hepáticas da gravidez (específicas e não específicas da gravidez) foram observadas em 3% dos casos, num período de 15 meses”.

**2. Os TFH são marcadores com baixa sensibilidade para a identificação das doenças hepáticas específicas da gravidez.**

- Como se confirma numa revisão sistemática de 2011, de Thangaratinam *et al*<sup>78</sup>, que agrupou um conjunto de artigos científicos de forma a determinar a precisão com que os TFH predizem complicações em mulheres com pré-eclampsia, “a presença de valores de enzimas hepáticas elevadas estava

associada a um aumento da probabilidade de desenvolvimento de complicações maternas e fetais, mas valores de enzimas hepáticas normais não excluem a presença de doença, sendo, nesse sentido, a especificidade superior à sensibilidade”.

- Um estudo original de 1996, de Barton & Sibai<sup>83</sup>, acerca da síndrome HELLP correlacionou os parâmetros clínicos e laboratoriais de doentes com síndrome HELLP com as alterações imagiológicas presentes nestes doentes e concluiu que não existe relação estatisticamente significativa entre a presença de um quadro imagiológico anormal e TFH anormais. Portanto, a presença de alterações nos TFH não reflete a presença de uma imagiologia anormal em doentes com síndrome HELLP. Assim, este estudo concluiu que “TFH alterados (ALT, AST, LDH e bilirrubina) não predizem hemorragia hepática, apesar de os níveis de plaquetas o fazerem”.

- Num estudo de Manas *et al*<sup>84</sup>, de 1995, acerca da pré-eclampsia em mulheres grávidas com início súbito de dor abdominal no quadrante superior direito associada à existência de hematoma hepático subcapsular ou intraparenquimatoso, constatou-se que os TFH não foram preditivos do início desta doença.

- Como refere Conchillo *et al*<sup>34</sup>, em 2002, acerca da hiperemese gravídica “50% dos pacientes com hiperemese gravídica tiveram TFH alterados, nomeadamente da AST e ALT”, pelo que a sensibilidade dos TFH nesta patologia é de apenas 50%.

### **3. Não estão estabelecidos valores de corte dos valores de TFH normais ou patológicos.**

- Como refere Bacq *et al*<sup>85</sup>, “excepto para valores aumentados de FA, as alterações dos valores de TFH durante a gravidez de baixo risco ainda não foram devidamente estabelecidas, principalmente, devido ao facto de a maioria dos estudos não incluírem grupos de controlo”.

Como se referiu anteriormente, houve necessidade de consultar as actuais *guidelines* de alguns países acerca do seguimento da grávida para se observar qual o papel dos TFH neste seguimento.

Assim, analisaram-se e compararam-se algumas NOC de alto valor científico recolhidas em endereços electrónicos de associações médicas ou de profissionais médicos/investigadores de diferentes países, de forma a compor uma selecção representativa.

Da pesquisa realizada pelos endereços referidos na Metodologia foi possível seleccionar 8 NOC. Entre as NOC seleccionadas:

- 4 são do ano 2011: Exames laboratoriais na Gravidez de Baixo Risco<sup>1</sup>, *Evidence summary for Normal pregnancy*<sup>86</sup>, *Prenatal Care Guideline*<sup>87</sup>, *Routine prenatal and postnatal care*<sup>88</sup>;
- 2 de 2010: *Health Care Guideline: Routine Prenatal Care*<sup>89</sup>, *Antenatal Shared Care Guidelines for General Practitioners*<sup>90</sup>;
- 1 de 2009: *Clinical practice guideline for management of pregnancy*<sup>91</sup>;
- 1 de 2008: *Antenatal care routine care for the healthy pregnant woman*<sup>92</sup>.

Os endereços electrónicos da *National Guideline Clearinghouse*, *Scottish Intercollegiate Guidelines Network*, *National Health and Medical Council*, *Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada*, *New Zealand Guidelines Group*, *American Society for Reproductive Medicine*, *European Society of Human Reproduction and Embryology*, *Health Team Works*, *Sociedade Portuguesa de Medicina Materno-Fetal* e *Royal College of Physicians* não apresentavam, até à data de 12 de Abril de 2012, qualquer NOC relevante para esta pesquisa ou então remetiam para endereços entretanto visitados, como o NICE ou ICSI.

- Da análise e comparação das NOC constatou-se que e) **nenhuma das NOC seleccionadas inclui a avaliação dos TFH nas grávidas com gestação de baixo risco.**

De facto, depois da revisão exaustiva das NOC consideradas, observa-se que existe grande consenso nas recomendações enunciadas, não só relativamente aos TFH mas também relativamente a outros parâmetros, havendo no entanto algumas diferenças no que diz respeito à referência da melhor data para requerer determinadas análises, com alguma variação nas semanas recomendadas e número de repetições das mesmas.

Acresce referir que esta uniformização dos consensos entre os diferentes países se deve ao facto das actuais NOC revistas apresentarem recomendações elaboradas tendo como base investigações baseadas na evidência e não opiniões de *experts*, contrariamente à situação do final do século passado. De facto, como é referido num artigo de 1999 que reviu 7 NOC de 4 países (Estados Unidos da América, Canadá, Alemanha e Reino Unido), a grande variação que existia nas recomendações entre as NOC (até mesmo considerando NOC do mesmo país) devia-se ao facto de alguns documentos serem elaborados tendo como base investigações baseadas na evidência e outros dando mais ênfase às opiniões de *experts*. Mas não só: estas variações também se deveram ao facto de umas NOC terem em conta aspectos económicos (como a da Alemanha) e também por se terem considerado países com sistemas de saúde distintos.

- Por outro lado, na norma *Clinical practice guideline for management of pregnancy*<sup>91</sup> acerca das normas clínicas práticas para seguimento da gravidez, além de estarem referidos os parâmetros a analisar durante a gravidez e respectivo grau de evidência, também mostram quais os parâmetros **não recomendados**, explicando as razões para tal.

No entanto embora os TFH não estejam recomendados como análise de rotina no seguimento da gravidez de baixo risco, também f) **não estão indicados como “intervenções não recomendadas no seguimento pré-natal”**.

Na elaboração da monografia em questão houve algumas **limitações** que se devem salientar:

- Por um lado, a existência de pouca bibliografia científica de relevância adequada ao tema em estudo, destacando-se a ausência de metanálises e a existência de poucas revisões sistemáticas de alta qualidade, aquando da obtenção dos resultados;

- Até à data da realização desta monografia não existia evidência científica capaz de responder directamente à questão da existência ou não de pertinência/utilidade de doseamento dos TFH para o seguimento da gravidez de baixo risco, pelo que nenhuma NOC tem recomendação acerca do pedido ou não dos TFH neste contexto.

Assim, depois do exposto, constata-se que **a dúvida inicial que motivou a realização deste estudo persiste**. Por um lado, pela ausência de evidência científica e, por outro, pela constatação da baixa sensibilidade dos TFH na patologia hepática específica da gravidez e por não estarem devidamente estabelecidos os valores de corte dos valores de TFH normais ou patológicos.

Desta forma não se pode responder à pergunta formulada na introdução: “pode a norma da DGS estar desajustada às reais necessidades de um completo e holístico seguimento das grávidas de baixo-risco e devem os TFH ser incluídos no grupo dos parâmetros laboratoriais de rotina?”, destacando que esta está, contudo, de acordo com as NOC dos outros países consultadas.

Por isso, realça-se a **necessidade de se realizar mais estudos** no sentido de tentar esclarecer a importância dos TFH na “triagem” de doença hepática em grávidas de baixo risco. Neste sentido, salienta-se a importância do investimento na continuação da uniformização das NOC actuais, tentando que sejam elaboradas com base na evidência e não na opinião de *experts*, e não deixando que factores políticos ou medidas economicistas e de orientação político-partidária possam interferir com a prática médica isenta. Por outro lado, a aposta na investigação de novos marcadores com maior sensibilidade/especificidade na doença hepática específica da gravidez parece ser importante.

Tendo em consideração a ausência de evidência actual surge a **reflexão acerca dos eventuais motivos que poderão, então, levar alguns médicos assistentes a pedir os TFH no contexto do seguimento da grávida de baixo risco**, como se constatou no exemplo dado na secção I.A.

- Por um lado poderá resultar da necessidade crescente de se exercer uma “medicina defensiva”, na qual a prioridade é não deixar de diagnosticar nenhuma situação relevante, principalmente quando se trata de um grupo de utentes a quem a sociedade confere uma importância especial, como é o caso das grávidas.

- Por outro lado pensa-se que a forma de pedir os exames complementares de diagnóstico possa influenciar o seu pedido, consoante este se faça de forma informatizada (com a existência ou não de protocolos de seguimento da grávida pré-definidos), em formato de papel (como o sistema de assinalar com cruces os exames pedidos), ou se se tiver acesso ao custo de cada exame. Assim, uma prescrição de exames que obrigue o médico a pensar acerca da importância/relevância dos mesmos ou que tenha indicação dos seus custos poderá levar a que esta seja mais ponderada e crítica.

- Finalmente pensa-se que o “facilitismo” em se pedir alguns exames analíticos (que podem não ter indicação formal em determinados contextos clínicos) se prende com o facto de estes não estarem associados a iatrogenia acrescida à existente no procedimento de punção venosa, pelo que não pesa a reflexão custo/benefício dos mesmos.

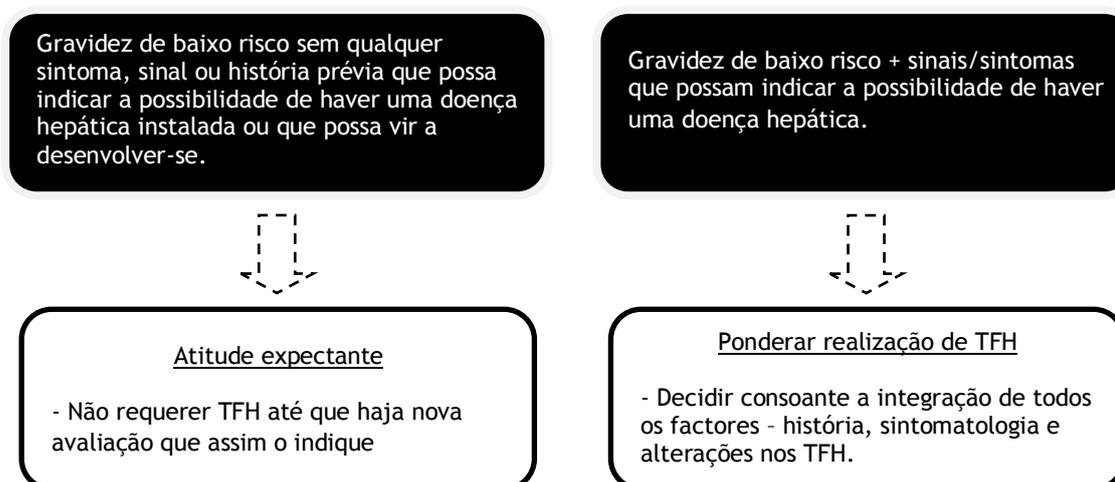
Acresce que, num período conturbado de crise económica, com restrições sucessivas nos orçamentos do Ministério da Saúde, é preciso reflectir no âmbito da real necessidade e aplicabilidade dos exames auxiliares de diagnóstico (EAD). Como se pode comprovar pelo custo para o Estado de cada um dos seguintes parâmetros e, considerando que se requer a totalidade destas análises em cada avaliação trimestral, o custo total ascende a 10.80 euros/por grávida/por trimestre<sup>a</sup>:

- Alanina Aminotransferase (ALT) - 1.40 euros
- Aspartato Aminotransferase (AST) - 1.40 euros
- $\gamma$ -Glutamyl-Transferase (GGT) - 1.60 euros
- Fosfatase Alcalina (FA) - 1.50 euros
- Proteínas totais - 1.70 euros
- Albumina - 1.30 euros
- Bilirrubinas - 1.90 euros

---

<sup>a</sup> Dados gentilmente cedidos por um laboratório de análises clínicas.

Por fim, sugere-se, após a análise e discussão dos artigos especificados e das NOC em relevo, a metodologia de trabalho clínico que se apresenta no seguinte algoritmo de decisão (figura 2)



**Figura 2** - Representação esquemática proposta da atitude do médico face aos TFH, no seguimento de grávidas de baixo risco, dependendo da situação clínica.

Aplicando a escala SORT (*The Strength-of-Recommendation Taxonomy*) - anexo 2 - à recomendação indicada no algoritmo obteve-se um **Nível de Evidência C**. De acordo com a escala *Classes of Recommendations* - anexo 3 - obteve-se a **Classe de Recomendação IIa**.

### III. Conclusões Finais

Após a realização da presente revisão conclui-se que há uma grande carência de bibliografia científica de relevância adequada ao tema em estudo, nomeadamente ao nível de metanálises e de revisões sistemáticas de alta qualidade.

Por esta razão, não foi possível sistematizar informação suficiente que possa esclarecer a dúvida inicial; de facto, embora se observe relação entre alterações dos TFH e patologia hepática na grávida, há um défice de evidência acerca de qual a pertinência de se pedirem TFH no seguimento de grávida de baixo risco e/ou em que circunstâncias se pedir.

Se, por um lado, se observa uma baixa prevalência da maioria das doenças hepáticas específicas da gravidez, por outro, os TFH são marcadores com baixa sensibilidade para a identificação das doenças hepáticas específicas da gravidez, não estando ainda bem estabelecidos valores de corte dos valores destes parâmetros, normais ou patológicos.

Considera-se assim, que pelas limitações do uso dos TFH como forma de rastrear a patologia hepática em todas as grávidas, o pedido de TFH no decurso da gravidez de baixo risco deverá ser considerado consoante o quadro clínico associado.

Neste sentido, poderá ser uma mais-valia o uso de NOC para ajudar a decidir em conformidade no seio da complexa actividade clínica. No entanto, salienta-se a importante limitação relacionada com o facto de as NOC não serem mais do que propostas que ajudam a orientar a complexa actividade clínica e que traduzem o actual estado de arte no seio da comunidade científica acerca de uma determinada temática, sendo assim reflexo do conhecimento que existe, mas também das suas limitações e carências.

Constatou-se, assim, que as NOC revistas para a elaboração desta monografia não incluem a avaliação dos TFH nas grávidas com gestação de baixo risco, mas também não há referência de que estes parâmetros sejam considerados “intervenções não recomendadas no seguimento pré-natal”.

Desta forma, cabe ao médico decidir a sua actuação clínica tendo em consideração a melhor opção para o doente que se encontra à sua frente, de acordo com o quadro clínico, história pessoal e prognóstico.

Por fim, é importante enquadrar a relevância desta tese:

- para a comunidade científica em geral, porque veio realçar a falta de informação acerca da importância dos TFH para o rastreio de doença hepática em grávidas de baixo risco;
- para o autor desta tese, em particular, por permitir treinar a pesquisa em Medicina Baseada na Evidência, ter um contacto mais próximo da comunidade científica, percebendo as suas fragilidades, e ter noção da importância do investimento na investigação. Se, por um lado, é

motivo de admiração e receio o facto de se constatar que ainda há tanto por esclarecer, por outro lado, esta carência traduz-se em entusiasmo, uma vez que destaca a perspectiva de alargar horizontes e a importância de se aplicar conhecimentos e capacidades de forma a tentar contribuir, num futuro a curto-médio prazo, para o “aprimorar” do estado da arte.

## Bibliografia

1. Portugal. Direcção-Geral de Saúde. Exames laboratoriais na Gravidez de Baixo Risco – Número 037/2011. Lisboa: Direcção-Geral de Saúde (DGS); 2011.
2. Dicionário Médico Enciclopédico Taber. 17ª edição. São Paulo: Editora Manole; 2000. Gestação; p.800-802.
3. Elam-Evans LD, Adams MM, Gargiullo PM, Kiely JL, Marks JS. Trends in the percentage of women who received no prenatal care in the United States, 1980-1992: contributions of the demographic and risk effects. *Obstetrics & Gynecology*. 1996;87(4):575-80.
4. Graça L. Interrupção electiva da gravidez. Luís Mendes da Graça e colaboradores (Eds), *Medicina Materno Fetal*. 2000;2:763-7.
5. Whittle MJ, Connor JM. *Prenatal diagnosis in obstetric practice*. Blackwell Scientific. 2011.
6. Manual de Medicina Geral e Familiar 2000. Available from: <http://csgois.web.interacesso.pt/MGFV001MASTER/mgf2000.html>. [cited 2012 Jan 21].
7. Wakim-Fleming J, Zein NN. The liver in pregnancy: disease vs benign changes. *Cleveland Clinic journal of medicine*. 2005;72(8):713-21.
8. Jamjute P, Ahmad A, Ghosh T, Banfield P. Liver function test and pregnancy. *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*. 2009;22(3):274-83.
9. Belo L RI, Patrício B. *Aspectos Analíticos na Gravidez Normal e na Patológica*. Lisboa: LIDEL; 2009.
10. Ellis G, Goldberg D, Spooner R, Ward A. Serum enzyme tests in diseases of the liver and biliary tree. *American journal of clinical pathology*. 1978;70(2):248.
11. GABBE SG, Niebyl J, Simpson J. *Obstetrics: normal and problem pregnancies* 4 Ed. Recherche. 2001;67:02.
12. Pratt DS, Kaplan MM. Evaluation of abnormal liver-enzyme results in asymptomatic patients. *New England Journal of Medicine*. 2000;342(17):1266-71.
13. Helfgott SM, Karlson E, Beckman E. Misinterpretation of serum transaminase elevation in "occult" myositis. *The American journal of medicine*. 1993;95(4):447.
14. Sherman KE. Alanine aminotransferase in clinical practice: a review. *Archives of internal medicine*. 1991;151(2):260.
15. Quinn P, Johnston D. Detection of chronic liver disease: costs and benefits. *The Gastroenterologist*. 1997;5(1):58.

16. Salvaggio A, Periti M, Miano L, Tavanelli M, Marzorati D. Body mass index and liver enzyme activity in serum. *Clinical chemistry*. 1991;37(5):720-3.
17. Palmer M, Schaffner F. Effect of weight reduction on hepatic abnormalities in overweight patients. *Gastroenterology*. 1990;99(5):1408.
18. Carter-Pokras O, Najjar M, Billhymer B, Shulman I. Alanine aminotransferase levels in Hispanics. *Ethnicity & disease*. 1993;3(2):176.
19. Manolio T, Burke G, Savage P, Jacobs Jr D, Sidney S, Wagenknecht L, et al. Sex-and race-related differences in liver-associated serum chemistry tests in young adults in the CARDIA study. *Clinical chemistry*. 1992;38(9):1853-9.
20. Vajro P, Lofrano MM, Fontanella A, Fortunato G. Immunoglobulin complexed AST ("macro-AST") in an asymptomatic child with persistent hypertransaminasemia. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 1992;15(4):458.
21. Cohen JA, Kaplan MM. The SGOT/SGPT ratio—an indicator of alcoholic liver disease. *Digestive diseases and sciences*. 1979;24(11):835-8.
22. Pratt D, Kaplan M. Laboratory tests. *Schiff's diseases of the liver*. 1999;1:205-44.
23. Benjaminov FS, Heathcote J. Liver disease in pregnancy. *The American journal of gastroenterology*. 2004;99(12):2479-88.
24. Oliveri B, Parisi MS, Zeni S, Mautalen C. Mineral and bone mass changes during pregnancy and lactation. *Nutrition*. 2004;20(2):235.
25. Keeffe EB, Sunderland MC, Gabourel JD. Serum gamma-glutamyl transpeptidase activity in patients receiving chronic phenytoin therapy. *Digestive diseases and sciences*. 1986;31(10):1056-61.
26. Hoshino M, Heise CO, Puglia P, Almeida ABB, Cukiert A. Hepatic enzymes' level during chronic use of anticonvulsant drugs. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*. 1995;53(4):719-23.
27. Whitehead T, Clarke CA, Whitfield A. Biochemical and haematological markers of alcohol intake. *The Lancet*. 1978;311(8071):978-81.
28. Feldman M, Friedman LS. Sleisenger and Fordtrans' gastrointestinal and liver disease: pathophysiology, diagnosis, management, in 2 vol. *Recherche*. 2002;67:02.
29. Powell LW, George DK, McDonnell SM, Kowdley KV. Diagnosis of hemochromatosis. *Annals of internal medicine*. 1998;129:925-31.
30. ERIKSSON S, ERIKSSON KF, BONDESSON L. Nonalcoholic steatohepatitis in obesity: a reversible condition. *Acta Medica Scandinavica*. 1986;220(1):83-8.
31. Lee NM, Brady CW. Liver disease in pregnancy. *World journal of gastroenterology: WJG*. 2009;15(8):897.

32. Fairweather D. Nausea and vomiting in pregnancy. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1968;102(1):135.
33. Klebanoff MA, Koslowe PA, Kaslow R, Rhoads GG. Epidemiology of vomiting in early pregnancy. *Obstetrics and gynecology*. 1985;66(5):612.
34. Conchillo J, Pijnenborg J, Peeters P, Stockbrugger R, Fevery J, Koek G. Liver enzyme elevation induced by hyperemesis gravidarum: aetiology, diagnosis and treatment. *Neth J Med*. 2002;60(9):374-8.
35. Källén B. Hyperemesis during pregnancy and delivery outcome: a registry study. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 1987;26(4):291-302.
36. Kondrackiene J, Kupcinskas L. Liver diseases unique to pregnancy. *Medicina (Kaunas, Lithuania)*. 2008;44(5):337.
37. El-Mallakh RS, Liebowitz NR, Hale MS. Hyperemesis gravidarum as conversion disorder. *Journal of Nervous and Mental Disease*. 1990;178(10):655-659.
38. Lagiou P, Tamimi R, Mucci LA, Trichopoulos D, Adami HO, Hsieh CC. Nausea and vomiting in pregnancy in relation to prolactin, estrogens, and progesterone: a prospective study. *Obstetrics & Gynecology*. 2003;101(4):639.
39. Riezzo G, Pezzolla F, Darconza G, Giorgio I. Gastric myoelectrical activity in the first trimester of pregnancy: a cutaneous electrogastrographic study. *The American journal of gastroenterology*. 1992;87(6):702.
40. Wallstedt A, Riely C, Shaver D, Leventhal S, Adamec T, Nunnally J. Prevalence and characteristics of liver dysfunction in hyperemesis gravidarum. *Clin Res*. 1990;38:970A.
41. Järnfelt-Samsioe A, Eriksson B, Waldenström J, Samsioe G. Serum bile acids, gamma-glutamyltransferase and routine liver function tests in emetic and nonemetic pregnancies. *Gynecologic and obstetric investigation*. 1986;21(4):169-76.
42. Hepburn IS. Pregnancy-associated liver disorders. *Digestive diseases and sciences*. 2008;53(9):2334-58.
43. Knox TA, Olans LB. Liver disease in pregnancy. *New England Journal of Medicine*. 1996;335(8):569-76.
44. Murphy Goodwin T. Nausea and vomiting of pregnancy: an obstetric syndrome. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2002;186(5):S184-S9.
45. Abell T, Riely C. Hyperemesis gravidarum. *Gastroenterology Clinics of North America*. 1992;21(4):835.
46. REYES H. Review: intrahepatic cholestasis. A puzzling disorder of pregnancy. *Journal of gastroenterology and hepatology*. 1997;12(3):211-6.

47. Reyes H, Sjövall J. Bile acids and progesterone metabolites intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Annals of medicine*. 2000;32(2):94-106.
48. Jacquemin E, De Vree JML, Cresteil D, Sokal EM, Sturm E, Dumont M, et al. The wide spectrum of multidrug resistance 3 deficiency: from neonatal cholestasis to cirrhosis of adulthood. *Gastroenterology*. 2001;120(6):1448-58.
49. Jacquemin E, Cresteil D, Manouvrier S, Boute O, Hadchouel M. Heterozygous non-sense mutation of the MDR3 gene in familial intrahepatic cholestasis of pregnancy. *The Lancet*. 1999;353(9148):210-1.
50. Lammert F, Marschall HU, Glantz A, Matern S. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: molecular pathogenesis, diagnosis and management. *Journal of hepatology*. 2000;33(6):1012-21.
51. Rodrigues C, Marin J, Brites D. Bile acid patterns in meconium are influenced by cholestasis of pregnancy and not altered by ursodeoxycholic acid treatment. *Gut*. 1999;45(3):446-52.
52. Roberts JM, Pearson G, Cutler J, Lindheimer M. Summary of the NHLBI working group on research on hypertension during pregnancy. *Hypertension*. 2003;41(3):437-45.
53. Davey DA, MacGillivray I. The classification and definition of the hypertensive disorders of pregnancy. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1988;158(4):892.
54. Zhang J, Zeisler J, Hatch MC, Berkowitz G. Epidemiology of pregnancy-induced hypertension. *Epidemiologic reviews*. 1997;19(2):218.
55. Sibai B, Dekker G, Kupferminc M. Pre-eclampsia. *The Lancet*. 2005;365(9461):785-99.
56. Thadhani R, Solomon CG. Preeclampsia—A Glimpse into the Future? *New England Journal of Medicine*. 2008;359(8):858-60.
57. Scott J, Branch D. Immunologic disorders in pregnancy. *Danforth's Obstetrics and Gynecology*. 1994;24:393-418.
58. Dekker GA, Sibai BM. Etiology and pathogenesis of preeclampsia: current concepts. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1998;179(5):1359-75.
59. Kupferminc M, Fait G, Many A, Gordon D, Eldor A, Lessing J. Severe preeclampsia and high frequency of genetic thrombophilic mutations. *Obstetrics & Gynecology*. 2000;96(1):45.
60. Roberts JM, Hubel CA. Is oxidative stress the link in the two-stage model of pre-eclampsia? *The Lancet*. 1999;354(9181):788-9.
61. Roberts JM. Endothelial dysfunction in preeclampsia. *Thieme Medical Publishers, Inc.* 1998;16(1):5-15.

62. Minakami H, Oka N, Sato T, Tamada T, Yasuda Y, Hirota N. Preeclampsia: a microvesicular fat disease of the liver? *American journal of obstetrics and gynecology*. 1988;159(5):1043.
63. Castro MA, Fassett 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. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1999;181(2):389-95.
64. Ibdah JA. Acute fatty liver of pregnancy: an update on pathogenesis and clinical implications. *World Journal of Gastroenterology*. 2006;12(46):7397.
65. Treem WR, Rinaldo P, Hale DE, Stanley CA, Millington DS, Hyams JS, et al. Acute fatty liver of pregnancy and long-chain 3-hydroxyacyl-coenzyme A dehydrogenase deficiency. *Hepatology*. 1994;19(2):339-45.
66. Laursen B, Frost L, Mortensen JZ, Hansen KB, Paulsen SM. Acute fatty liver of pregnancy with complicating disseminated intravascular coagulation. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*. 1983;62(5):403-7.
67. Castro MA, Goodwin TM, Shaw KJ, Ouzounian JG, McGehee WG. Disseminated intravascular coagulation and antithrombin III depression in acute fatty liver of pregnancy. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1996;174(1):211-6.
68. Rajasri A, Srestha R, Mitchell J. Acute fatty liver of pregnancy (AFLP)-an overview. *Journal of obstetrics and gynaecology*. 2007;27(3):237-40.
69. Gracia VD. Acute fatty liver and HELLP syndrome: two distinct pregnancy disorders. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. 2001;73(3):215-20.
70. Saphier CJ, Repke JT, editors. Hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets (HELLP) syndrome: a review of diagnosis and management 1998: Elsevier.
71. Sibai BM, Ramadan MK, Usta I, Salama M, Mercer B, Friedman S. Maternal morbidity and mortality in 442 pregnancies with hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets (HELLP syndrome). *American journal of obstetrics and gynecology*. 1993;169(4):1000.
72. Rath W, Faridi A, Dudenhausen JW. HELLP syndrome. *Journal of perinatal medicine*. 2005;28(4):249-60.
73. Germain AM, Kato S, Carvajal JA, Valenzuela GJ, Valdes GL, Glasinovic JC. Bile acids increase response and expression of human myometrial oxytocin receptor. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2003;189(2):577-82.
74. Magann EF, Martin Jr JN. Twelve steps to optimal management of HELLP syndrome. *Clinical obstetrics and gynecology*. 1999;42(3):532.

75. Ibdah JA, Bennett MJ, Rinaldo P, Zhao Y, Gibson B, Sims HF, et al. A fetal fatty-acid oxidation disorder as a cause of liver disease in pregnant women. *New England Journal of Medicine*. 1999;340(22):1723-31.
76. Gracia VD. Pregnancy complicated by pre-eclampsia-eclampsia with HELLP syndrome. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. 2001;72(1):17-23.
77. Riely CA. Liver disease in the pregnant patient. *The American journal of gastroenterology*. 1999;94(7):1728-32.
78. Thangaratinam S KC, Iyengar S, Zamora J, Ismail KM, Khan KS. Accuracy of liver function tests for predicting adverse maternal and fetal outcomes in women with preeclampsia: a systematic review. *Centre for Health Sciences, Institute of Health Sciences Education, Queen Mary University of London*. 2011:574-85.
79. Knox TA. Evaluation of abnormal liver function in pregnancy. *Seminars in Perinatology*. 1998;22(2):98-103.
80. Turunen K, Sumanen M, Haukilahti RL, Kirkinen P, Mattila K. Good pregnancy outcome despite intrahepatic cholestasis. *Scandinavian Journal of Primary Health Care*. 2010;28(2):102-7.
81. Schutt VA, Minuk GY. Liver diseases unique to pregnancy. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*. 2007;21(5):771-92.
82. Ch'Ng C, Morgan M, Hainsworth I, Kingham J. Prospective study of liver dysfunction in pregnancy in Southwest Wales. *Gut*. 2002;51(6):876-80.
83. Barton JR, Sibai BM. Hepatic imaging in HELLP syndrome (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count). *American journal of obstetrics and gynecology*. 1996;174(6):1820-7.
84. Manas KJ, Welsh JD, Rankin RA, Miller DD. Hepatic hemorrhage without rupture in preeclampsia. *New England Journal of Medicine*. 1985;312(7):424-6.
85. Bacq Y, Zarka O, Brechot J, Mariotte N, Vol S, Tichet J, et al. Liver function tests in normal pregnancy: a prospective study of 103 pregnant women and 103 matched controls. *Hepatology*. 1996;23(5):1030-4.
86. Map of Medicine. Evidence summary for Normal pregnancy. *Map of Medicine (MOM)*; 2011.
87. United States of America. Rocky Mountain Health Plans. *Prenatal Care Guideline*. Colorado: Rocky Mountain Health Plans (RMHP); 2011.

88. United States of America. Michigan Quality Improvement Consortium. Routine prenatal and postnatal care. Southfield: Michigan Quality Improvement Consortium (MQIC); 2011.
89. United States of America. Institute for Clinical Systems Improvement. Health Care Guideline: Routine Prenatal Care. Bloomington (MN): Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI); 2010.
90. Australia. Government of Western Australia. Department of Health. Antenatal Shared Care Guidelines for General Practitioners. Subiaco: King Edward Memorial Hospital (KEMH); 2010.
91. United States of America. Department of Veteran Affairs. Department of Defense. Va/DoD clinical practice guideline for management of pregnancy. Washington (DC): Department of Defense; 2009.
92. United Kingdom. National Collaborational Centre for Women's and Children's Health. Comissioned by the National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Antenatal care routine care for the healthy pregnant woman. London: Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG); 2008.
93. Ebell MH, Siwek J, Weiss BD, Woolf SH, Susman J, Ewigman B, Bowman M. Strengh-of Recommendation Taxonomy (SORT): a patient-centered approach to grading evidence in the medical literature. *The Journal of the American Board of Family Practice*. 2004;17(1):59-67.
94. France. European Society of Cardiology. Recommendations for Guidelines Production. Sophia Antipolis: European Society Cardiology; 2010.

# Anexos

## Anexo 1 - Tabela 13

Tabela 13 - Assessing Quality of Evidence			
Study quality	Diagnosis	Treatment/prevention /screening	Prognosis
Level 1: good-quality patient-oriented evidence	Validated clinical decision rule SR/meta-analysis of high-quality studies High-quality diagnosis cohort study*	SR/meta-analysis or RCTs with consistent findings High-quality individual RCT † All-or-none study ‡	SR/meta-analysis of good-quality cohort studies Prospective cohort study with good follow-up
Level 2: limited-quality patient-oriented evidence	Unvalidated clinical decision rule SR/meta-analysis of lower quality studies with inconsistent findings Lower quality diagnosis cohort study or diagnostic case-control study	SR/meta-analysis of lower quality clinical trials or of studies with inconsistent findings Lower quality clinical trial Cohort study Case-control study	SR/meta-analysis of lower quality cohort studies or with inconsistent results Retrospective cohort study or prospective cohort study with poor follow-up Case-control study Case series
Level 3: other evidence	Consensus guidelines, extrapolations from bench research, usual practice, opinion, disease-oriented evidence (intermediate or physiologic outcome only), or case series for studies of diagnosis, treatment, prevention, or screening		

\*—High-quality diagnostic cohort study: cohort design, adequate size, adequate spectrum of patients, blinding, and a consistent, well-defined reference standard.

†—High-quality RCT: allocation concealed, blinding if possible, intention-to-treat analysis, adequate statistical power, adequate follow-up (greater than 80 percent).

‡—In an all-or-none study, the treatment causes a dramatic change in outcomes, such as antibiotics for meningitis or surgery for appendicitis, which precludes study in a controlled trial.

(SR = systematic review; RCT = randomized controlled trial)

Adaptado de: *The Journal of the American Board of Family Practice*.<sup>93</sup>

## Anexo 2 - Tabela 14

Tabela 14 - Strength-of-Recommendation Grades	
<i>Strength of recommendation</i>	<i>Basis for recommendation</i>
A	Consistent, good-quality patient-oriented evidence*
B	Inconsistent or limited-quality patient-oriented evidence*
C	Consensus, disease-oriented evidence, * usual practice, expert opinion, or case series for studies of diagnosis, treatment, prevention, or screening

\* *Patient-oriented evidence measures outcomes that matter to patients: morbidity, mortality, symptom improvement, cost reduction, and quality of life. Disease-oriented evidence measures intermediate, physiologic, or surrogate end points that may or may not reflect improvements in patient outcomes (e.g., blood pressure, blood chemistry, physiologic function, pathologic findings).*

Adaptado de: *The Journal of the American Board of Family Practice.*<sup>93</sup>

## Anexo 3 - Tabela 15

Tabela 15 - Classes of Recommendations		
Classes of Recommendations	Definition	Suggested wording to use
Class I	Evidence and/or general agreement that a given treatment or procedure is beneficial, useful, effective	Is recommended/is indicated
Class II	Conflicting evidence and/or a divergence of opinion about the usefulness/efficacy of the given treatment or procedure	
<i>Class IIa</i>	Weight of evidence/opinion is in favour of usefulness/efficacy	Should be considered
<i>Class IIb</i>	Usefulness/efficacy is less well established by evidence/opinion	May be considered
Class III	Evidence or general agreement that the given treatment or procedure is not useful/effective, and in some cases may be harmful	Is not recommended

Adaptado de: *European Society of Cardiology*.<sup>94</sup>