



FACULDADE DE MEDICINA  
UNIVERSIDADE D  
**COIMBRA**

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

INÊS FIGUEIREDO COUTINHO

**Fígado Gordo Agudo da Gravidez**

ARTIGO DE REVISÃO NARRATIVA

ÁREA CIENTÍFICA DE OBSTETRÍCIA

Trabalho realizado sob a orientação de:

DR<sup>a</sup> MARIA ISABEL SANTOS SILVA

PROFESSOR DOUTOR JOSÉ PAULO ACHANDO SILVA MOURA

MARÇO/2024

## ***Fígado Gordo Agudo da Gravidez***

Autor: Inês Figueiredo Coutinho<sup>1</sup>

Orientador: Dr.<sup>a</sup> Maria Isabel dos Santos da Silva<sup>1,2</sup>

Co-Orientador: Professor Doutor José Paulo Achando Silva Moura<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Coimbra, Portugal

<sup>2</sup>Maternidade de Bissaya Barreto, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, ULS  
Coimbra, Portugal

<sup>3</sup>Maternidade Daniel de Matos, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, ULS  
Coimbra, Portugal

Correio eletrónico: [inesfcoutinho@gmail.com](mailto:inesfcoutinho@gmail.com)

## Índice

Resumo .....	7
Abstract .....	8
Abreviaturas e acrónimos .....	9
1. Introdução.....	10
2. Metodologia .....	12
3. Epidemiologia .....	14
4. Fisiopatologia.....	15
4.1. Fisiopatologia da insuficiência hepática .....	17
4.2. Fisiopatologia da encefalopatia .....	17
4.3. Fisiopatologia da insuficiência renal .....	17
4.4. Fisiopatologia da pancreatite.....	18
4.5. Fisiopatologia da coagulopatia .....	18
5. Histopatologia .....	19
6. Apresentação clínica.....	20
7. Alterações laboratoriais.....	22
7.1. Alterações laboratoriais fisiológicas da gravidez.....	22
7.2. Outras alterações hepáticas da gravidez.....	23
7.3. Alterações patológicas do fígado gordo agudo da gravidez.....	23
8. Diagnóstico .....	25
8.1. Critérios de Swansea .....	25
8.2. Achados radiológicos .....	27
9. Diagnóstico diferencial.....	29
9.1. Pré-eclâmpsia .....	29
9.2. Síndrome HELLP .....	29
9.3. Colestase intra-hepática da gravidez .....	29
9.4. Hepatite vírica .....	30
9.5. Hepatite tóxica .....	30
10. Complicações .....	31

10.1. Complicações maternas .....	31
10.2. Complicações fetais .....	32
11. Tratamento.....	33
10.1. Transplante hepático .....	33
12. Recuperação pós-parto.....	35
Conclusão.....	36
Agradecimentos.....	37
Referências bibliográficas .....	38

## Índice de tabelas

Tabela 1 .....	12
Tabela 2 .....	21
Tabela 3 .....	22
Tabela 4 .....	24
Tabela 5 .....	26
Tabela 6 .....	27

## Índice de figuras

Figura 1 .....	16
Figura 2 .....	19

## **Resumo**

O fígado gordo agudo da gravidez é uma patologia obstétrica rara, porém potencialmente fatal para a mãe e para o feto. Caracteriza-se por uma infiltração microvesicular de gordura nos hepatócitos, que pode cursar com algumas complicações, tais como, distúrbios da coagulação, desequilíbrios eletrolíticos e disfunção multiorgânica, inclusive lesão renal aguda e insuficiência hepática. Este distúrbio acontece mais frequentemente no 3º trimestre, no entanto pode ocorrer no 2º trimestre ou no pós-parto. Embora a sua fisiopatologia ainda não seja inteiramente conhecida, vários estudos apontam para anomalias na  $\beta$ -oxidação de ácidos gordos de cadeia longa, no feto. Inicialmente, esta patologia pode apresentar-se com mal-estar, anorexia e fadiga. Mais tarde, pode evoluir para náuseas, vômitos e dor nos quadrantes superiores do abdómen. A nível laboratorial, caracteriza-se por elevação das transaminases, leucocitose, coagulopatia grave e hipoglicemia. Todas estas alterações estão incluídas nos Critérios de Swansea, sendo esta a principal ferramenta para o diagnóstico. Devido à fraca especificidade dos sintomas, esta é uma patologia difícil de diagnosticar, podendo ser confundida com outros diagnósticos específicos da gravidez: pré-eclâmpsia, síndrome HELLP e colestase intra-hepática da gravidez. O tratamento passa pelo parto imediato, sem ter em consideração a idade gestacional. A maioria das pacientes irá ter uma recuperação favorável, no entanto, em algumas situações pode haver a necessidade de transplante hepático.

## **Palavras-chave**

Fígado gordo; Gravidez; Insuficiência hepática

## **Abstract**

Acute fatty liver of pregnancy is a rare obstetric pathology, but potentially fatal for the mother and fetus. It is characterized by a microvesicular infiltration of fat in hepatocytes, which can lead to some complications, such as coagulation disorders, electrolyte imbalances and multiorgan dysfunction, including acute kidney injury and liver failure. This disturbance happens more frequently in the 3rd trimester, however it can occur in the 2nd trimester or postpartum. Although its pathophysiology is not yet entirely known, several studies point to abnormalities in the  $\beta$ -oxidation of long-chain fatty acids in the fetus. Initially, this pathology may present with malaise, anorexia and fatigue. Later, it can progress to nausea, vomiting and pain in the upper quadrants of the abdomen. At laboratory level, it is characterized by elevated transaminases, leukocytosis, severe coagulopathy and hypoglycemia. All these changes are included in the Swansea Criteria, which is the main tool for diagnosis. Due to the poor specificity of the symptoms, this is a difficult pathology to diagnose and can be confused with other pregnancy-specific diagnoses: pre-eclampsia, HELLP syndrome and intrahepatic cholestasis of pregnancy. Treatment involves immediate delivery, without taking gestational age into account. Most patients will have a favorable recovery, however in some situations there may be a need for a liver transplant.

## **Key-words**

Fatty liver; Pregnancy; Liver failure

## **Abreviaturas e acrónimos**

**HELLP** - *hemolysis, elevated liver enzymes and low platelets*

**AFLP** - *acute fatty liver of pregnancy* (fígado gordo agudo da gravidez)

**LCHAD** - *long-chain 3 hydroxyacyl CoA Dehydrogenase*

**MTP** - *mitochondrial trifunctional protein* (proteína mitocondrial trifuncional)

**TP** - tempo de protrombina

**aTTP** - tempo de tromboplastina parcial ativado

**DIC** - *disseminated intravascular coagulation* (coagulação intravascular disseminada)

**ADH** - hormona antidiurética

**ALT** - alanina aminotransferase

**AST** - aspartato aminotransferase

**BRB** - bilirrubina

**Cr** - creatinina

**FA** - fosfatase alcalina

**AT-III** - antitrombina III

**DPPNI** - descolamento prematuro da placenta normalmente inserida

**ALST** - *artificial liver support therapy*

## 1. Introdução

Durante a gravidez, podem surgir problemas hepáticos graves. Alguns destes distúrbios hepáticos são exclusivos da gravidez e os diagnósticos mais graves incluem insuficiência hepática, o fígado gordo agudo da gravidez e a síndrome HELLP (*hemolysis, elevated liver enzymes and low platelets*), embora sejam raros. Enquanto isso, a colestase intra-hepática da gravidez, a disfunção hepática relacionada à pré-eclâmpsia e a hiperémese gravídica são as alterações mais comuns.<sup>1</sup>

O fígado gordo agudo da gravidez (AFLP) é a mais temida e a mais rara destas doenças pois é a que mais rapidamente evolui para insuficiência hepática.<sup>2</sup>

Esta é uma complicação obstétrica que pode colocar a vida da grávida em risco. Caracteriza-se por uma insuficiência hepática aguda causada pela infiltração microvesicular de gordura nos hepatócitos. Isto pode levar a problemas como distúrbios da coagulação, desequilíbrios eletrolíticos e disfunção multiorgânica.<sup>3</sup>

Esta patologia foi descrita pela primeira vez por Stander e Cadden, em 1934, como “atrofia amarela aguda do fígado”. Esse artigo foi publicado no *American Journal of Obstetrics & Gynecology*, com o título: “Acute yellow atrophy of the liver in pregnancy”.<sup>4</sup>

Devido à sua rápida progressão para falência multiorgânica, esta doença está associada a uma alta taxa de mortalidade tanto para a mãe quanto para o feto.<sup>5</sup>

Cerca de 20% das gestações afetadas por esta condição apresentam recorrência da doença em gestações futuras.<sup>6</sup>

Estima-se que ocorram de 1 a 3 casos a cada 10.000 partos. Graças aos avanços médicos, a mortalidade tanto materna quanto fetal tem vindo a diminuir ao longo dos anos. No entanto, nos países em vias de desenvolvimento, a falta de capacidade para fornecer cuidados obstétricos em contexto de cuidados intensivos, ainda pressupõe taxas de mortalidade mais altas.<sup>7</sup>

A taxa de mortalidade tanto materna quanto fetal chegou a atingir os 80%, no entanto, atualmente, essas taxas apresentam uma grande variação: a mortalidade materna varia de 1,8% a 18%, enquanto a mortalidade fetal varia de 9% a 23%. Essa redução pode ser atribuída a um diagnóstico mais precoce e a uma gestão mais eficaz da situação.<sup>8</sup>

Embora, raramente o AFLP possa ser detetado a partir das 22 semanas de gestação, geralmente só se manifesta após as 30 semanas, no terceiro trimestre.<sup>9</sup>

Há cada vez mais evidências que sugerem que o AFLP tem uma base genética, sendo a sua causa uma disfunção na beta-oxidação dos ácidos gordos mitocondriais do feto.<sup>10</sup>

Identificar atempadamente esta patologia pode ser desafiador, pois os seus sintomas podem assemelhar-se a outras patologias tais como, a pré-eclâmpsia, hepatite viral e colestase intra-hepática da gravidez. No entanto, uma história clínica detalhada e um exame físico completo, aliados a exames laboratoriais e de imagem, são cruciais para que seja feito um diagnóstico precoce.<sup>11</sup>

O tratamento inicial envolve o parto imediato, sem levar em consideração a idade gestacional, para obter a estabilização materna e a melhoria da função hepática.<sup>8</sup>

## 2. Metodologia

Para a presente revisão narrativa foi utilizado como recurso a pesquisa bibliográfica de artigos científicos presentes nas bases de dados *PubMed*, *ScienceDirect* e *Scopus*.

Esta recolha de informação foi realizada no período compreendido entre novembro de 2023 e fevereiro de 2024. Assim foram definidos os descritores Mesh para a pesquisa, conjugados com os operadores booleanos AND e OR, nas diferentes bases de dados, como a seguir demonstra na tabela 1.

**Tabela 1**

Fórmula de pesquisa nas bases de dados científicas

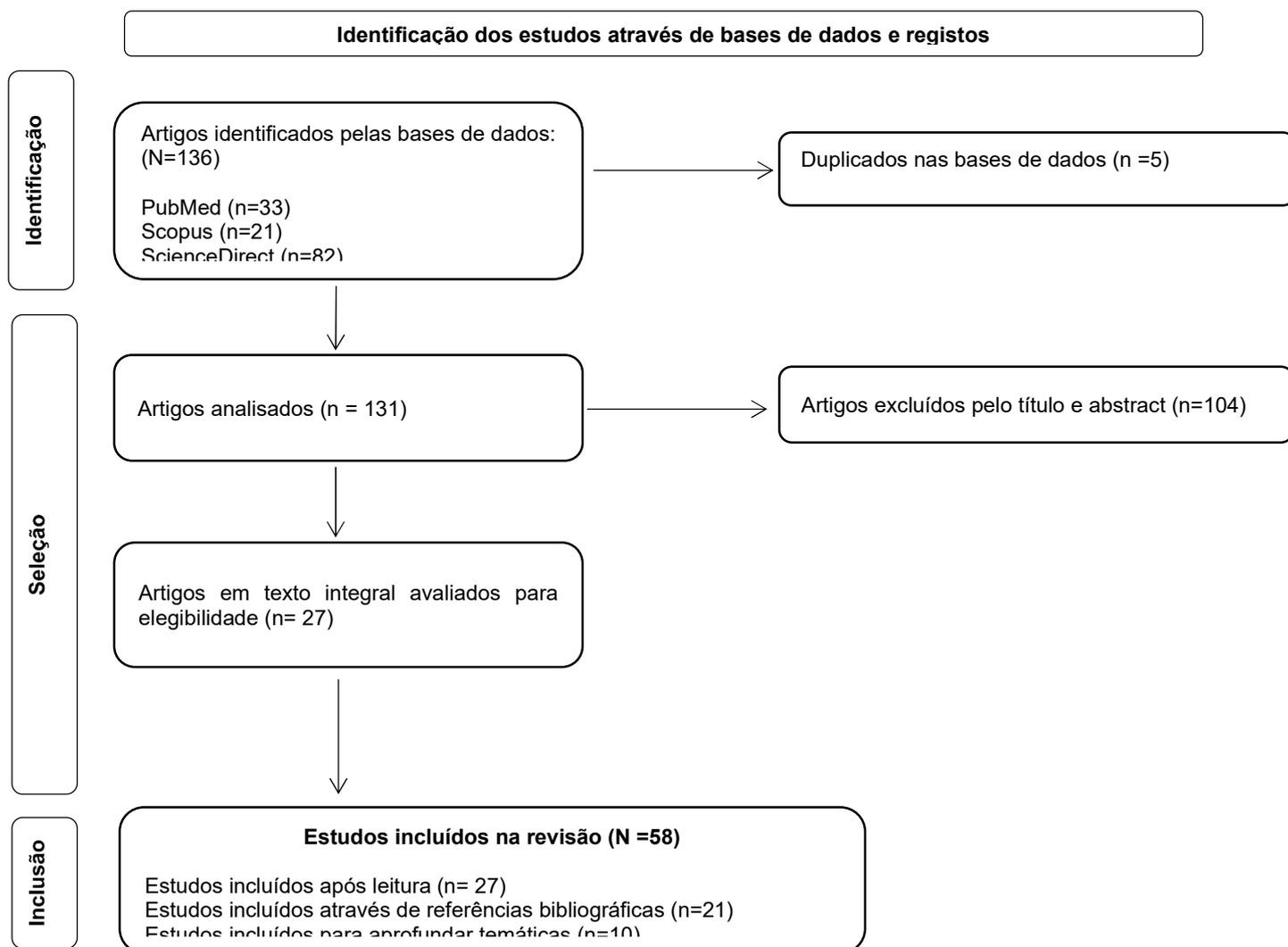
<b>Bases de dados</b>	<b>Fórmula de pesquisa</b>
<b><i>PubMed</i></b>	"fatty liver" AND "pregnancy" AND "hepatic failure" <b>Critérios de inclusão:</b> Data 01/01/2006 – 31/12/2023 Idioma português, inglês N= 33
<b><i>ScienceDirect</i></b>	"fatty liver" AND "pregnancy" AND "hepatic failure" <b>Critérios de inclusão:</b> Data 01/01/2006 – 31/12/2023 Idioma português, inglês N= 82
<b><i>Scopus</i></b>	"fatty liver" AND "pregnancy" AND "hepatic failure" <b>Critérios de inclusão:</b> Data 01/01/2006 – 31/12/2023 Idioma português, inglês N= 21

Foram incluídos artigos publicados entre 2006 e 2024, escritos em português e inglês, cuja leitura integral estivesse disponível. Foram excluídos todos os artigos que não estavam de acordo com os critérios referidos.

Da pesquisa inicial obtiveram-se 136 artigos dos quais 104 foram excluídos após leitura do título e do abstract, por não abordarem o tema desta revisão. Outros 5 artigos foram excluídos por estarem duplicados. Seguidamente, procedeu-se à leitura do texto integral de 27 artigos, os quais foram todos incluídos.

Além disso, foi ainda realizada uma análise manual das referências bibliográficas dos artigos selecionados, tendo sido acrescentados mais 21 artigos. Finalmente, acrescentaram-se ainda 10 publicações, alargando a data de publicação das mesmas, pela necessidade de aprofundar algumas temáticas, tais como: complicações, fisiopatologia e tratamento da doença e alterações fisiológicas da gravidez.

Os registos obtidos nas bases de dados foram exportados para o software EndNote X9.



### 3. Epidemiologia

O fígado gordo agudo da gravidez manifesta-se, habitualmente, durante o terceiro trimestre da gravidez, entre a 30<sup>a</sup> e a 38<sup>a</sup> semanas de gestação. Raramente, pode ocorrer mais cedo, a partir da 22<sup>a</sup> semana, ou imediatamente após o parto.<sup>12</sup>

Afeta mulheres de todas as idades e raças, e não há características epidemiológicas específicas associadas a áreas geográficas ou grupos étnicos.<sup>13</sup>

Esta doença está associada a defeitos genéticos na beta-oxidação de ácidos gordos, no feto. Estudos revelam que 5 em cada 27 grávidas que desenvolvem fígado gordo agudo da gravidez têm um feto com deficiência de 3-hidroxil-coenzima-A desidrogenase de cadeia longa (LCHAD), o que faz com que este seja o defeito mais comum e a mais importante condição predisponente.<sup>14</sup>

Os filhos de mães afetadas pelo AFLP devem ser monitorizados de perto quanto a sinais de deficiência de LCHAD, como hipoglicemia não cetogénica e esteatose hepática.<sup>15</sup>

Em todos os casos onde seja feito o diagnóstico, é recomendado que mães, pais e bebés sejam submetidos a testes moleculares para a deficiência desta enzima.<sup>15</sup>

No entanto, um resultado negativo para a mutação mais comum, G1528C, não exclui a doença.<sup>16</sup>

Outros fatores de risco para AFLP incluem primigestas (embora possa ocorrer após múltiplas gestações sem intercorrências), gestações múltiplas, fetos do sexo masculinos, história de fígado gordo agudo da gravidez em gestação anterior, síndrome de HELLP e pré-eclampsia.<sup>13,16</sup>

Alguns fatores também estão relacionados a um pior prognóstico. Fetos do sexo masculino, diagnóstico de AFLP no pós-parto, morte fetal intrauterina, coagulação intravascular disseminada, aumento do tempo de protrombina (TP) e do tempo de tromboplastina parcial ativado (aTTP) estão associados a piores desfechos maternos.<sup>17</sup>

O stress fetal e o aumento do aTTP remetem para piores prognósticos fetais.<sup>18</sup>

Pacientes com índice de massa corporal abaixo de 20 podem enfrentar um risco aumentado. Porém, devido à raridade da doença, o estudo em que isso foi observado não tinha uma amostra grande o suficiente para determinar se isso era um efeito causal ou apenas uma descoberta ocasional. Neste estudo, realizado no Reino Unido, foram identificadas 57 mulheres com esta patologia, sendo que 20% estavam abaixo do peso. No entanto, é necessária mais evidência científica para confirmar este fator de risco.<sup>3</sup>

#### 4. Fisiopatologia

A fisiopatologia do AFLP ainda não está totalmente esclarecida, embora nos últimos anos tenham sido feitas várias descobertas a este nível. Os mais recentes estudos apontam para que resulte de anomalias fetais na  $\beta$ -oxidação dos ácidos gordos, nomeadamente os ácidos gordos de cadeia longa.<sup>19</sup>

Esta associação foi sugerida pela primeira vez por Schoeman et al., em 1991 e Wilcken et al., em 1993.<sup>20</sup>

A  $\beta$ -oxidação dos ácidos gordos é a principal fonte de energia para o músculo esquelético, coração, cérebro e fígado. O fígado oxida os ácidos gordos, principalmente em situações de jejum prolongado e em períodos de aumento da atividade muscular, quando as reservas de glicogénio se esgotam.<sup>10,13</sup>

Durante a gravidez, há uma diminuição fisiológica da oxidação dos ácidos gordos de cadeia longa, o que leva a que haja uma maior concentração de ácidos gordos maternos. Isto, torna a grávida mais suscetível à hepatotoxicidade que eles provocam.<sup>21</sup>

Esta oxidação é feita a nível mitocondrial e refere-se a uma via catabólica complexa na qual estão envolvidas pelo menos 10 enzimas diferentes. Recentemente, foi identificada uma nova enzima neste processo, a proteína trifuncional mitocondrial (MTP), responsável por catalisar os três últimos passos desta cadeia. Tal como o nome indica, esta enzima é composta por 3 unidades funcionais, sendo a 3-hidroxi-coenzima-A desidrogenase de cadeia longa (LCHAD) a mais importante neste contexto.<sup>22</sup>

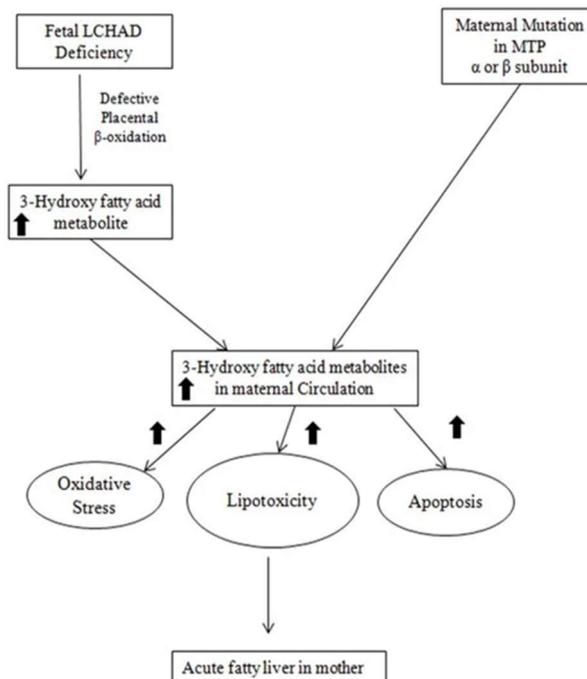
O défice de LCHAD é a condição mais comumente associada a AFLP. É uma deficiência enzimática causada por um defeito genético autossómico recessivo, que pode ter diferentes níveis de apresentação clínica e gravidade. A mutação mais comum ocorre no gene HADHA e corresponde à 1528G>C, com a substituição de glutamina por glutamato na posição 474 (Glu474Gln), no local de catalização.<sup>10</sup>

Embora o processo exato pelo qual um feto com deficiência de LCHAD causa AFLP numa mãe heterozigota ainda não seja totalmente compreendido há vários fatores que podem estar envolvidos (Figura 1).

Em primeiro lugar, a mãe, por ser heterozigota tem reduzida capacidade de oxidar ácidos gordos de cadeia longa. E em segundo, durante o 3º trimestre, ocorrem alterações no metabolismo, incluindo um aumento da lipólise e uma diminuição na oxidação mitocondrial de ácidos gordos.<sup>23</sup>

A nível fetal, a deficiência de LCHAD leva ao bloqueio na  $\beta$ -oxidação mitocondrial e há produção fetal de intermediários hepatotóxicos de ácidos gordos de longa cadeia. Estes vão acumular-se na circulação materna, causando lesão hepática e AFLP.<sup>6</sup>

Vários estudos, também indicam que a placenta tem altos níveis de atividade de oxidação de ácidos gordos, sendo por isso a principal fonte de metabolitos de ácidos gordos de cadeia longa.<sup>6</sup>



**Figura 1** - Possíveis mecanismos que associam AFLP materno com deficiência fetal de LCHAD. (Adaptado de Ramanathan *et al*, 2022)

Nem todas as mulheres com fetos com deficiência de LCHAD ou de MTP apresentam doença hepática. Há estudos que apontam para que a doença hepática exclusiva da gravidez ocorre mais frequentemente quando a deficiência de atividade enzimática no feto é grave. No entanto, há relatos de doença em mulheres que posteriormente tiveram filhos saudáveis.<sup>22</sup>

#### **4.1. Fisiopatologia da insuficiência hepática**

A insuficiência hepática aguda desenvolve-se devido à necrose maciça dos hepatócitos, o que resulta na acumulação de substâncias tóxicas, stress oxidativo, inflamação e redução da síntese de fatores essenciais e uma tempestade de citocinas induzidas por endotoxinas. A necrose hepatocelular resulta na perda de células hepáticas funcionais, comprometendo a capacidade do fígado em desempenhar as suas funções metabólicas.<sup>24,25</sup>

Também está prejudicada a produção hepática de colesterol, fibrinogénio e fatores de coagulação, assim como a conjugação da bilirrubina.<sup>3</sup>

#### **4.2. Fisiopatologia da encefalopatia**

A disfunção hepática leva à acumulação de toxinas no sangue, nomeadamente a amónia, que podem atravessar a barreira hematoencefálica e causar encefalopatia hepática.<sup>25</sup>

Isto é, uma disfunção cerebral secundária à má função hepática, que se manifesta com alterações no estado mental, incluindo confusão, agitação, sonolência, desorientação e, em casos mais graves, coma.<sup>26</sup>

#### **4.3. Fisiopatologia da insuficiência renal**

Ao nível do rim, há um comprometimento multifatorial da sua função. Algumas dessas causas incluem a infiltração de gordura (à semelhança do fígado) e, em alguns casos avançados, a síndrome hepatorenal. Esta síndrome pressupõe uma hipoperfusão renal, devido à disfunção hepática.<sup>3</sup>

O ácido úrico é filtrado pelos glomérulos renais e absorvido pela primeira parte do túbulo contornado proximal. Quando esta função fica comprometida, a hiperuricemia pode levar à disfunção endotelial materna e afetar o fluxo sanguíneo placentário.<sup>27</sup>

#### **4.4 Fisiopatologia da pancreatite**

A etiologia da pancreatite associada ao AFLP ainda não foi completamente compreendida, uma vez que esta associação é bastante rara. Quando acontece remete-nos para casos mais graves e desenvolve-se apenas quando já existe disfunção renal e hepática.<sup>28</sup>

Esta associação pode ser explicada pelo facto de os metabolitos da  $\beta$ -oxidação dos ácidos gordos de cadeia longa serem tóxicos para o tecido pancreático. Quando há uma acumulação excessiva destes metabolitos no pâncreas, existe inflamação que pode levar à pancreatite.<sup>28</sup>

#### **4.5 Fisiopatologia da coagulopatia**

Devido à acumulação de gordura nos hepatócitos, a função hepática é afetada, resultando na produção reduzida de fibrinogénio e de fatores de coagulação. Além disso, esta síndrome predispõe para uma maior probabilidade de hemorragia pós-parto, que pode levar a um consumo agravado de fatores de coagulação. Estes dois aspetos podem ser determinantes para o desenvolvimento de uma condição igualmente perigosa, a coagulação intravascular disseminada (DIC).<sup>29</sup>

Estes processos interligados podem levar a uma cascata de disfunções, levando a falência multiorgânica.<sup>25</sup>

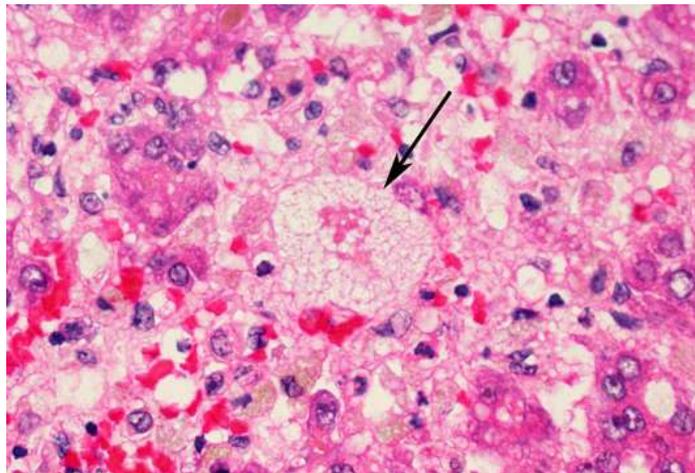
## 5. Histopatologia

Do ponto de vista histopatológico, o fígado afetado por esta doença apresenta características de esteatose microvesicular, onde pequenas gotículas de gordura se acumulam nos hepatócitos (figura 2). Este é um sinal patognomónico desta doença.<sup>30</sup>

À microscopia ótica é possível observar lóbulos hepáticos com uma estrutura normal, mas com os hepatócitos próximos à veia central gravemente degenerados, com células aumentadas de volume e citoplasma cheio de gotículas de gordura, dando-lhe uma aparência espumosa e levando à distorção da arquitetura do fígado.<sup>31</sup>

Um fígado normal apresenta até 5% de gordura intracelular, nos hepatócitos. Alguns estudos relataram conteúdos de 13% a 19% de gordura intracelular, em doentes afetados com AFLP.<sup>31</sup>

Além disso, pode estar associado a necrose dos hepatócitos e inflamação, podendo evoluir para fibrose nos casos mais graves.<sup>30</sup>



**Figura 2**

Aspeto histopatológico do fígado em paciente com fígado gordo agudo da gravidez, apresentando infiltração microvesicular (seta).

(Adaptado de Casey *et al*, 2020)

## 6. Apresentação clínica

As manifestações iniciais são frequentemente inespecíficas e incluem mal-estar, anorexia e fadiga durante vários dias ou mesmo semanas.<sup>3</sup>

Dada a atipia da apresentação inicial, estas manifestações podem ser desvalorizadas até que apareçam outros sintomas mais preocupantes.<sup>4</sup>

Os mais comuns incluem náuseas, vômitos persistentes e dor nos quadrantes superiores do abdómen.<sup>30</sup>

Posteriormente, surgem sinais e sintomas de insuficiência hepática aguda, caracterizada por icterícia, ascite e distúrbios da coagulação. No entanto, apenas uma minoria dos pacientes desenvolve icterícia.<sup>30</sup>

Associadamente, pode haver, ainda, proteinúria, podendo 50% dos pacientes apresentar sinais de pré-eclâmpsia, tais como hipertensão, cefaleias e edemas, no entanto a razão para tal não é bem compreendida.<sup>3,33</sup>

A insuficiência renal desenvolve-se em mais de 50% dos pacientes, sendo frequentemente de gravidade moderada e sem necessidade de diálise.<sup>34</sup>

Por outro lado, é possível observar-se poliúria e polidipsia transitórias, no contexto de diabetes insípida. Esta patologia deve-se a uma diminuição dos níveis de hormona antidiurética (ADH) secundária à atividade excessiva da vasopressinase, uma enzima placentária. Durante a gravidez, há um aumento fisiológico da ADH, de modo a manter a função antidiurética normal. No entanto, os níveis de vasopressinase podem aumentar também, o que leva a uma redução da atividade renal.<sup>35</sup>

Em mulheres grávidas com função hepática reduzida, a depuração da vasopressinase diminui, o que predispõe mais à diabetes insípida e à gravidade da mesma.<sup>35</sup>

Estudos recentes apresentam a erupção cutânea como um possível primeiro sintoma. Isto, pode resultar da colestase, onde o fluxo de bÍlis é obstruído, levando à acumulação de sais biliares na corrente sanguínea que podem causar prurido e alterações da pele.<sup>31</sup>

Pacientes com AFLP também podem apresentar hemorragia gastrointestinal superior (devido à hipertensão portal e défices na coagulação), lesão renal aguda, sépsis, pancreatite, hipoglicemia ou acidose metabólica. A encefalopatia hepática tende a ocorrer tardiamente na doença.<sup>36</sup>

Raramente, alguns pacientes desenvolvem pancreatite, o que remete para um pior prognóstico, pois está associado a formas mais graves da doença e, conseqüentemente, a mortalidade materna.<sup>21</sup>

Na tabela 2, encontram-se os principais sinais e sintomas e a respectiva prevalência.

**Tabela 2**  
**Sinais e sintomas mais comuns do fígado gordo agudo da gravidez e a sua prevalência.**  
(Adaptado de Ko *et al*, 2006)

<b>Sinais e sintomas mais comuns</b>	<b>Prevalência</b>
Icterícia	>70%
Dor abdominal	50-60%
Desorientação/confusão	60-80%
Coagulação intravascular disseminada	55%
Náuseas e vômitos	50-60%
Hemorragia digestiva	20-60%
Lesão renal aguda	50%
Oligúria	40-60%
Taquicardia	50%
Febre	50%

A forma mais comum da apresentação clínica segue a tríade característica do fígado gordo agudo da gravidez, como descrito por Vigil de-Gracia, *et. al*. O primeiro aspeto da tríade envolve sintomas, como náuseas e vômitos, icterícia e dor epigástrica. O segundo pilar concentra-se nos resultados de exames laboratoriais, que podem indicar lesão renal aguda, distúrbios de coagulação, alterações da função hepática e hipoglicemia. Por fim, o terceiro aspeto aborda as complicações, tais como insuficiência renal, coagulopatia, ascite e encefalopatia. Pacientes que apresentam essa tríade devem ser monitorizadas e avaliadas para descartar o diagnóstico de fígado gordo agudo da gravidez.<sup>38,39</sup>

## 7. Alterações laboratoriais

### 7.1 Alterações laboratoriais fisiológicas da gravidez

A gravidez normal pressupõe alterações fisiológicas e bioquímicas devido a alterações hormonais, nomeadamente o aumento dos níveis de estrogénio e progesterona.<sup>40</sup>

Consequentemente, ao interpretar os resultados laboratoriais, nomeadamente, dos testes de função hepática durante este período, é importante considerar essas alterações.<sup>33</sup>

A concentração de transaminases, alanina aminotransferase (ALT) e aspartato aminotransferase (AST), geralmente diminui cerca de 25%, enquanto os níveis de bilirrubina (BRB) permanecem dentro da faixa normal durante a gravidez. A contagem de glóbulos brancos aumenta significativamente sem complicações. O tempo de protrombina (TP) e os níveis de creatinina (Cr) tendem a diminuir. Os níveis séricos de amónia diminuem consideravelmente.<sup>40</sup>

No terceiro trimestre, a fosfatase alcalina (FA) tem tendência a aumentar devido à produção placentária. Os níveis de colesterol também tendem a aumentar.<sup>40</sup>

Estas variações típicas precisam de ser distinguidas das irregularidades vistas na doença hepática.<sup>40</sup>

**Tabela 3**  
**Alterações laboratoriais fisiológicas da gravidez**  
(Adaptado de Morton *et al*, 2018)

	Não-grávida	3º trimestre	Alteração na gravidez
<b>BRB (µmol/L)</b>	5 - 20	2 - 20	-
<b>Glicémia (mmol/L)</b>	? < 2,3	?	?
<b>Glóbulos brancos (células/µL)</b>	4 - 11.000	6 - 17.000	↑
<b>AST (u/L)</b>	12 - 38	4 - 32	↓
<b>ALT (u/L)</b>	7 - 41	2 - 25	↓
<b>Amónia (µmol/L)</b>	31 ± 3,2	27,3 ± 1,6	↓
<b>Urato (mmol/L)</b>	0,15 - 0,34	0,19 - 0,38	-
<b>Cr (µmol/L)</b>	50 - 90	30 - 90	↓
<b>TP (s)</b>	9,4 - 16,5	8,5 - 11,1	↓
<b>Colesterol (mmol/L)</b>	2,8 - 5,2	5,9 - 7,2	↑

## **7.2. Outras alterações hepáticas fisiológicas**

Na prática clínica, pode ser desafiador distinguir os sinais de doença hepática, como a circulação colateral e o eritema palmar, já que essas particularidades podem ser observadas em grávidas saudáveis, devido ao aumento dos níveis de estrogênio.<sup>40</sup>

Há também uma diminuição fisiológica da oxidação de ácidos gordos de cadeia longa e média. Isto, leva a um aumento do nível sérico materno de ácidos gordos, ao longo da gestação, o que pode aumentar a suscetibilidade materna a níveis excessivos de ácidos gordos livres hepatotóxicos.<sup>3</sup>

## **7.3. Alterações patológicas do fígado gordo agudo da gravidez**

As alterações características do fígado gordo agudo da gravidez são elevação leve a moderada dos níveis de transaminases, leucocitose, coagulopatia grave e hipoglicemia.<sup>31</sup>

Dentro das enzimas hepáticas, a ALT é a mais frequentemente alterada. Os seus níveis aumentam de 1 a 3 vezes o limite superior do normal. A AST também se encontra aumentada, no entanto com níveis mais baixos. A bilirrubina sérica encontra-se, geralmente, elevada.<sup>31</sup>

Quando a função hepática diminui, a síntese dos fatores de coagulação acompanha essa diminuição, uma vez que o fígado perde a capacidade de os sintetizar. Assim, leva ao prolongamento do TP e do aTTP, em aproximadamente 87% dos casos.<sup>31</sup>

Os níveis de antitrombina III (AT-III) também têm tendência a diminuir, devido à diminuição da síntese hepática e/ou ao seu consumo no contexto de eventual hemorragia.<sup>3</sup>

A lesão renal aguda vem com a progressão da doença e deriva da hipoperfusão renal, devido à hipotensão arterial. Isto resulta também em aumentos significativos da creatinina e do ácido úrico.<sup>31</sup>

Também a diminuição do colesterol sérico pode ser um indicativo de doença, devido às alterações da síntese hepática e pode ser um fator decisivo na diferenciação de AFLP e síndrome de HELLP.<sup>31,34</sup>

A associação entre os achados laboratoriais de insuficiência hepática aguda e o comprometimento da função renal podem ajudar na diferenciação de AFLP e outras causas de icterícia periparto.<sup>34</sup>

Na tabela 4, encontram-se representadas as alterações laboratoriais no contexto de AFLP.

**Tabela 4**  
**Alterações laboratoriais patológicas do fígado gordo agudo da gravidez**

	<b>Alteração do AFLP</b>
<b>BRB (<math>\mu\text{mol/L}</math>)</b>	↑
<b>Glicémia (<math>\text{mmol/L}</math>)</b>	↓
<b>Glóbulos brancos (<math>\text{células}/\mu\text{L}</math>)</b>	↑
<b>AST (<math>\text{u/L}</math>)</b>	↑
<b>ALT (<math>\text{u/L}</math>)</b>	↑
<b>Amónia (<math>\mu\text{mol/L}</math>)</b>	↑
<b>Ácido úrico (<math>\text{mmol/L}</math>)</b>	↑
<b>Cr (<math>\mu\text{mol/L}</math>)</b>	↓

Poderá haver um aumento da lipase e amilase, numa pequena percentagem de grávidas que desenvolvem pancreatite, no decorrer do quadro.<sup>21</sup>

## 8. Diagnóstico

O fígado gordo agudo da gravidez tem um início insidioso, com sinais e sintomas inespecíficos, sendo, portanto, difícil de ser diagnosticado precocemente.<sup>42</sup>

Não existe uma abordagem universal para o diagnóstico ou guidelines sobre o mesmo.<sup>16</sup>

Este, é muitas vezes clínico, baseado em sintomas, exame objetivo e valores laboratoriais.<sup>43</sup>

O exame físico, embora possa revelar icterícia e sensibilidade abdominal, geralmente não é revelador da doença.<sup>30</sup>

Inicialmente, ao exame objetivo, o tamanho do fígado pode estar ligeiramente aumentado. No entanto, à medida que a doença progride, este torna-se pequeno e não palpável.<sup>37</sup>

Embora a biópsia hepática seja o *gold-standart* para o diagnóstico, raramente é realizada devido à rápida progressão da doença e aos distúrbios graves de coagulação com elevado risco de hemorragia associado à biópsia por agulha. Assim, na maioria dos casos, dá-se prioridade aos dados clínicos, laboratoriais e imagiológicos para estabelecer o diagnóstico.<sup>31</sup>

A acidose metabólica e o lactato elevado não fazem parte dos critérios diagnósticos, mas também são características importantes.<sup>40</sup>

### 8.1. Critérios de Swansea

Atendendo à dificuldade na elaboração do diagnóstico, foi desenvolvida uma escala que fornece uma estrutura objetiva e padronizada para ajudar os profissionais de saúde a identificar o fígado gordo agudo da gravidez e iniciar o tratamento o mais rápido possível, reduzindo assim o risco de complicações graves.

Há quinze anos, alguns investigadores, publicaram um estudo no qual propuseram critérios diagnósticos, conhecidos como critérios de Swansea. Estes critérios têm em consideração achados clínicos, valores laboratoriais, exames de imagem e resultados histopatológicos.<sup>1</sup>

Segundo este estudo, realizado no País de Gales, os critérios de Swansea têm sensibilidade de 100% e especificidade de 57%, com valores preditivos positivos e negativos de 85% e 100%, respetivamente. Os critérios foram validados devido à

robustez dos resultados e à concordância substancial com o diagnóstico clínico da doença.<sup>1</sup>

O diagnóstico de fígado gordo agudo da gravidez é confirmado se pelo menos seis dos seguintes catorze critérios (Tabela 5) forem encontrados:

**Tabela 5**  
**Critérios de Swansea**  
(Adaptado de Tran *et al*, 2016)

<b>Critérios laboratoriais</b>	<b>Sintomas</b>
BRB elevada (> 14 µmol/L)	náuseas/vômitos
hipoglicemia (< 4mmol/L)	dor abdominal
leucocitose (> 1.000 células/µL)	polidipsia/poliúria
transaminases elevadas (> 42U/L)	encefalopatia
amônia elevada (> 47 µmol/L)	<b>Critérios histopatológicos</b>
hiperuricemia (> 0,34 mmol/L),	esteatose microvesicular na biópsia hepática
insuficiência renal (cr > 150 µmol/L)	<b>Critérios de imagem</b>
coagulopatia (TP > 14s)	ascite ou fígado brilhante na ecografia

O AFLP é um diagnóstico de exclusão e, por isso, os critérios de Swansea devem ser utilizados quando outros possíveis diagnósticos já foram excluídos ou são menos prováveis.<sup>7</sup>

Algumas das alterações fisiológicas da gravidez correspondem a parâmetros patológicos usados nos critérios de Swansea e podem afetar a precisão e a fiabilidade dos mesmos em termos de sensibilidade e especificidade.<sup>41</sup>

**Tabela 6**

**Comparação entre os valores dos critérios de Swansea e os intervalos de referência de mulheres não grávidas e do terceiro trimestre da gestação.**

(Adaptado de Morton *et al*, 2018)

	<b>Não-grávida</b>	<b>3º trimestre</b>	<b>Alteração na gravidez</b>	<b>Crítérios de Swansea</b>
<b>BRB (µmol/L)</b>	5 - 20	2 - 20		>14
<b>Glicémia (mmol/L)</b>	? < 2,3	?	?	<4
<b>Glóbulos brancos (células/µL)</b>	4 - 11.000	6 - 17.000	↑	>11.000
<b>AST (u/L)</b>	12 - 38	4 - 32	↓	>42
<b>ALT (u/L)</b>	7 - 41	2 - 25	↓	>42
<b>Amónia (µmol/L)</b>	31 ± 3,2	27,3 ± 1,6	↓	>47
<b>Ácido úrico (mmol/L)</b>	0,15 - 0,34	0,19 - 0,38		>0,34
<b>Cr (µmol/L)</b>	50 - 90	30 - 90	↓	>150
<b>TP (s)</b>	9,4 - 16,5	8,5 - 11,1	↓	>14
<b>Colesterol (mmol/L)</b>	2,8 - 5,2	5,9 - 7,2	↑	-

## **8.2. Achados radiológicos**

Neste caso, os estudos radiológicos têm um valor diagnóstico limitado, com sensibilidade e especificidade baixas.<sup>3</sup>

A ecografia abdominal pode mostrar ascite ou fígado com aspeto brilhante e ecogenicidade aumentada. No entanto, tem baixa sensibilidade (menos de 50%) para a deteção destas anormalidades, em contexto de AFLP.<sup>3</sup>

Um estudo realizado em pacientes com AFLP sugere que a duração das alterações ecográficas pode estar relacionada à gravidade da doença e pode ser considerada para monitorização, visto que é um meio complementar de diagnóstico não invasivo e com baixo risco para a mãe e para o feto.<sup>3</sup>

A ecografia para o diagnóstico de doença do parênquima hepático tem uma alta taxa de falsos negativos, mas pode ser útil como mais um critério diagnóstico numa mulher com elevada suspeição de doença.<sup>3</sup>

A tomografia computadorizada tem baixa sensibilidade para AFLP, mas pode demonstrar infiltração gordurosa do fígado, vasos sanguíneos intra-hepáticos proeminentes ou diminuição da densidade do fígado.<sup>3</sup>

Através da ressonância magnética é possível detetar a infiltração de gordura no fígado e assim apoiar o diagnóstico e evitar a biópsia. No entanto, ainda precisam de ser realizadas investigações em larga escala sobre a sua eficácia e segurança neste contexto.<sup>44</sup>

Embora as técnicas de imagem normalmente não contribuam para o diagnóstico ou tratamento direto, elas têm um papel na investigação de complicações associadas, incluindo patologia pulmonar, pancreática e vascular nos períodos peri e pós-parto.<sup>3</sup>

## 9. Diagnóstico diferencial

O diagnóstico diferencial de doença hepática e enzimas hepáticas elevadas durante a gravidez é bastante vasto.<sup>3</sup>

### 9.1. Pré-eclampsia

A pré-eclampsia é uma das complicações obstétricas mais comuns em todo o mundo, afetando cerca de 4 milhões de mulheres todos os anos.<sup>45</sup>

Carateriza-se por hipertensão de início recente (pressão arterial sistólica  $\geq 140$  mmHg e/ou pressão arterial diastólica  $\geq 90$  mmHg) numa grávida previamente normotensa e pelo menos uma complicação associada, depois das 20 semanas. Algumas destas complicações incluem: proteinúria, lesão renal aguda ( $Cr \geq 90 \mu\text{mol/l}$ ), envolvimento hepático, distúrbios hematológicos (trombocitopenia e DIC), complicações cardiorrespiratórias ou disfunção uteroplacentária (restrição do crescimento intrauterino e DPPNI).<sup>45</sup>

Geralmente, apresenta transaminases aumentadas e bilirrubina superior a 5mg/dL. Apenas 5% das grávidas apresentam icterícia.<sup>46</sup>

### 9.2. Síndrome HELLP

A Síndrome HELLP é uma complicação obstétrica grave caracterizada por uma combinação entre hemólise, enzimas hepáticas aumentadas e baixa contagem de plaquetas. Ocorre em cerca de 0,5 a 0,9% de todas as gestações e em 10 a 20% dos casos está associada a pré-eclampsia grave.<sup>47</sup>

Assim, os doentes além das transaminases elevadas, vão apresentar também plaquetas  $< 100.000/\mu\text{L}$  e LDH  $> 600\text{IU/L}$  (segundo o sistema de classificação de Tennessee).<sup>48</sup>

### 9.3. Colestase intra-hepática da gravidez

O principal sintoma é o prurido, de predomínio noturno e mais acentuado na palma das mãos e planta dos pés, com bilirrubina sérica inferior a 6 mg/dl e ácidos biliares elevados. Também pode ter transaminases elevadas, mas não outras alterações como distúrbios da coagulação.<sup>49</sup>

#### **9.4. Hepatite Vírica**

A sua apresentação clínica inclui febre, náuseas, vômitos e astenia.

Geralmente, há maior elevação dos níveis de transaminases (>500 U/L) e de bilirrubina, normalmente com icterícia. Esta patologia pode ser excluída através das serologias específicas.<sup>49</sup>

#### **9.5. Hepatite Tóxica**

O uso de medicamentos ou ervas medicinais deve ser questionado na anamnese. Apresenta-se com clínica e alterações laboratoriais idênticas às hepatites víricas mas com serologias negativas.<sup>16</sup>

## 10. Complicações

O AFLP pode trazer complicações tanto para a mãe como para o feto e estão associadas a morbimortalidade perinatal e materna significativas.<sup>6</sup>

### 10.1. Complicações maternas

Durante a gravidez e o período pós-parto, muitas complicações podem ocorrer, secundárias à insuficiência hepática aguda e podem afetar vários órgãos.<sup>50</sup>

As principais complicações de AFLP são: insuficiência hepática, hipoglicemia, pancreatite aguda, sépsis, lesão renal aguda, DIC e hemorragia e encefalopatia.<sup>48</sup>

A encefalopatia hepática é considerada uma complicação tardia e sugere insuficiência hepática aguda.<sup>6</sup>

Durante o período gestacional há um risco aumentado para o descolamento prematuro da placenta normalmente inserida (DPPNI).<sup>51</sup>

A hipoglicemia pode persistir por dias ou até mesmo semanas pós-parto e deve ser prevenida por infusão contínua de solução de dextrose a 10%.<sup>52</sup>

A pancreatite pode estar presente e ser complicada por infecções secundárias, pancreatite hemorrágica ou pancreatite necrosante. Por este motivo, sugere-se que marcadores como a lipase e a amilase sejam vigiados por alguns dias após o diagnóstico. No caso de alterações é recomendado realizar exames de imagem. A pancreatite é um indicador de mau prognóstico pois encontra-se associada a piores desfechos.<sup>3</sup>

A infecção pode incluir sépsis, pneumonia, infecções do trato urinário (ITU) e peritonite.<sup>3</sup>

As complicações renais variam desde lesão renal aguda leve até insuficiência renal que requer hemodiálise. Geralmente, o rim recupera após o parto e a diálise raramente é necessária.<sup>53</sup>

O puerpério pode ser complicado por hemorragia pós-parto, sendo mais frequente e grave nos partos por cesariana quando comparado com os partos por via vaginal.<sup>52</sup>

A DIC está presente em mais de 70% das pacientes e continua por muito tempo após o parto. Pode, mesmo, exigir suporte diário de derivados sanguíneos.<sup>52</sup>

Mulheres com diagnóstico de AFLP têm maior probabilidade de necessitar de transfusão sanguínea do que pacientes com partos sem complicações, com até 65% das

pacientes necessitando de transfusão de sangue ou derivados, durante a hospitalização.<sup>3</sup>

## **10.2. Complicações fetais**

O AFLP pode afetar, também, o feto. As principais causas de morbidade são a prematuridade e a acidose fetal.<sup>50</sup>

O parto é a única forma de travar a doença e evitar a morte materna e não deve ser levada em conta a idade gestacional, devido à gravidade clínica que esta doença pode ter para a mãe. Isto leva a complicações como a prematuridade e o baixo peso ao nascimento, que pode trazer repercussões para a vida do recém-nascido.<sup>51</sup>

Uma complicação comum é a acidose metabólica materna devido à incapacidade do fígado em remover eficientemente o lactato da corrente sanguínea. Isto leva de uma forma direta a um desequilíbrio ácido-base, com acidose metabólica. Deste modo, a correção da acidose materna é crucial para o feto.<sup>37</sup>

O aumento de ácidos gordos dentro da própria placenta, leva a disfunção da mesma. Isto, resulta num fornecimento deficitário de oxigénio, agravando a acidose. A deposição de fibrina nas vilosidades coriônicas também pode resultar em hipoperfusão placentária e dano hipóxico fetal.<sup>3</sup>

A comunicação entre obstetra e neonatologista é crucial para garantir que o recém-nascido é adequadamente examinado e monitorizado quanto a complicações futuras. Um exame neonatal dito normal não exclui inteiramente a possibilidade de distúrbio de oxidação de ácidos gordos.<sup>3</sup>

Por este motivo é que o rastreio desta metabolopatia faz parte do Programa Nacional de Diagnóstico Precoce. Quando não diagnosticado precocemente pode levar a morte nos primeiros meses de vida. O tratamento passa por alterações da alimentação, como evitar jejuns prolongados e uma dieta baixa em ácidos-gordos de cadeia longa e rica em ácidos gordos de cadeia-média.<sup>10</sup>

## 11. Tratamento

O diagnóstico precoce, o parto imediato e os cuidados de suporte intensivos são a base do tratamento do AFLP.<sup>27</sup>

O único tratamento conhecido para resolver esta patologia é o parto. No entanto, não existem ensaios clínicos randomizados que comparem o parto vaginal e a cesariana. Muitos fatores confusionais podem contribuir para a tomada de decisão, incluindo a acuidade da situação, a gravidade da doença materna, o estado fetal e a experiência do profissional de saúde, assim como os meios clínicos à disposição.<sup>3</sup>

Um estudo conduzido em 2016, afirma que mulheres sujeitas a cesariana, tiveram um risco significativamente inferior de mortalidade periparto. Além disso, pensa-se que complicações como insuficiência hepática, DIC e falência multiorgânica sejam relativamente raras em pacientes submetidas a cesariana, quando comparadas com as submetidas a parto vaginal.<sup>54</sup>

Vários estudos enfatizam que a prática clínica mundial favorece o parto por cesariana e está associado a diminuição do risco de resultados adversos.<sup>54</sup>

A coagulopatia pode impedir técnicas anestésicas loco-regionais, pelo que deve ser corrigida antes do parto.<sup>40</sup>

Por todas estas razões, é imperativo um plano individualizado para cada paciente.<sup>3</sup>

A frequência cardíaca fetal deve ser monitorizada atentamente pois as alterações secundárias à hipóxia e acidose fetal intraparto podem ser fatais.<sup>3</sup>

Wu et. al relataram que a terapia de suporte hepático artificial (ALST) após o parto demonstrou melhorar os resultados em pacientes com AFLP, com exceção daqueles que apresentam disfunção multiorgânica.<sup>25</sup>

A ALST é utilizada como uma terapia de suporte, enquanto o doente se recupera de uma lesão hepática ou enquanto aguarda o transplante hepático. Tem como objetivo auxiliar, temporariamente, o fígado nas suas funções, removendo endotoxinas circulantes, contribuindo para a síntese de fatores de coagulação e proteínas, o que tenta travar a coagulopatia e, finalmente, levar a uma melhoria da função hepática.<sup>25</sup>

### 11.1. Transplante hepático

Tal como já referido anteriormente, o AFLP geralmente resolve-se com o parto, mas pode progredir para insuficiência hepática aguda, com necessidade de transplante.

O AFLP é uma patologia tão rara que não é possível saber com certeza a percentagem de casos de insuficiência hepática aguda refratária. Do mesmo modo não é possível precisar quantos vão necessitar de transplante hepático e qual os seus resultados a longo prazo.<sup>55</sup>

Como a insuficiência hepática aguda secundária a AFLP por vezes é autolimitada, é importante encontrar marcadores que possam diferenciar estes casos daqueles que vão necessitar de transplante.<sup>55</sup>

Um estudo realizado entre 1991 e 2015, mostrou que 54% das mulheres com a doença, precisaram de transplante hepático. Isto poderá demonstrar que a recuperação hepática espontânea poderá estar a ser sobrestimada.<sup>55</sup>

Um outro estudo, realizado em Londres, entre 1997 e 2008, demonstrou que existem parâmetros clínicos e bioquímicos importantes na deteção precoce de pacientes com pior prognóstico, no contexto de doenças hepáticas específicas da gravidez. Pacientes com níveis elevados de lactatos (>2,8mg/dL) e com encefalopatia, apresentava maior probabilidade de transplante hepático e risco significativo de morte.<sup>56</sup>

## 12. Recuperação pós-parto

Após o parto, a recuperação clínica normalmente ocorre em 3 ou 4 dias.<sup>57</sup>

Segundo alguns estudos, o tempo de recuperação de estar relacionado com a gravidade da doença. As enzimas hepáticas são as primeiras a normalizar, geralmente dentro de 1 a 2 dias pós-parto. Seguidamente tende a normalizar o colesterol e a bilirrubina, o que acontece entre os 4 e os 6 dias. Por fim, a lesão renal aguda tende a resolver no espaço de 7 a 10 dias. Porém, as alterações histopatológicas podem permanecer até 5 semanas após o parto.<sup>21</sup>

As mulheres com insuficiência hepática aguda secundária a AFLP, apresentam um tempo de recuperação mais longo.<sup>26</sup>

No entanto, têm potencial para uma recuperação completa. As alterações hepáticas patológicas são reversíveis, pois os estudos histopatológicos indicam que não se trata de uma forma de insuficiência hepática destrutiva.<sup>21</sup>

Por isso, é essencial que sejam transferidas para uma unidade terciária, onde possam ter cuidados de suporte intensivos e uma equipa multidisciplinar constituída por intensivistas, gastroenterologistas, obstetras e neonatologistas.<sup>58</sup>

A maioria das mulheres afetadas por esta doença, não engravidam novamente. Algumas fazem-no por escolha própria, devido aos efeitos negativos que a doença teve sobre si. Outras, passam por histerectomia para controlar hemorragias pós-parto. No entanto, dependendo do caso, pode acontecer uma gravidez subsequente.<sup>14</sup>

Nestes casos, é preciso reconhecer que a recorrência pode acontecer, mesmo quando o teste genético veio negativo para deficiência de LCHAD. Todas as mulheres com diagnóstico de AFLP, devem ser alertadas deste facto para que uma possível gravidez futura seja vigiada atentamente por um especialista.<sup>28</sup>

## **Conclusão**

O fígado gordo agudo da gravidez é uma patologia com alto risco para a vida da mãe e do feto. Nem sempre é fácil fazer o seu diagnóstico e, portanto, pode haver uma rápida evolução para insuficiência hepática. Outras complicações possíveis são pancreatite aguda, DIC, hemorragia e encefalopatia. Todos estes distúrbios remetem para um pior prognóstico. Também o feto pode ser afetado, sendo as principais causas de morbidade a prematuridade e a acidose fetal. Deste modo, é essencial que o seu diagnóstico seja feito o mais precocemente possível.

Os novos avanços feitos para compreender a fisiopatologia desta doença foram essenciais para a detecção rápida e a intervenção precoce, salvaguardando a vida da mãe e do bebê. No entanto, ainda é uma patologia que necessita de mais estudo.

Um diagnóstico precoce, a referência para um centro especializado e o parto imediato são fundamentais para assegurar um bom desfecho.

Todos estes fatores contribuíram para que esta doença deixasse de ser quase sempre fatal, para haver uma grande probabilidade de recuperação, tanto materna quanto fetal.

A minha revisão pretende alertar para o conhecimento desta patologia para que se possa tornar mais presente na prática clínica e permitir que os diagnósticos sejam precoces, levando a melhores resultados.

## **Agradecimentos**

À minha orientadora, Dr<sup>a</sup> Isabel Santos Silva, um agradecimento muito particular e sincero por toda a disponibilidade, apoio e dedicação presentes ao longo de todo o trabalho. O seu apoio foi essencial para que me mantivesse focada.

Agradeço, também, ao meu co-orientador, Professor Doutor Paulo Moura, por toda a simpatia e disponibilidade.

Agradeço à minha família, em especial aos meus pais, irmã e namorado, por toda a paciência, amor e inspiração para lutar pelos meus objetivos. Obrigada por me mostrarem que sou capaz.

Por fim, agradeço aos meus amigos, que mesmo sem saberem, nos piores momentos, fizeram-me acreditar que tudo era possível.

## Referências bibliográficas

1. Ch'ng CL, Morgan M, Hainsworth I, Kingham JG. Prospective study of liver dysfunction in pregnancy in Southwest Wales. *Gut*. 2002;51(6):876-80.
2. Kingham JGC. Liver disease in pregnancy. *Clinical Medicine, Journal of the Royal College of Physicians of London*. 2006;6(1):34-40.
3. Naoum EE, Leffert LR, Chitilian HV, Gray KJ, Bateman BT. Acute Fatty Liver of Pregnancy: Pathophysiology, Anesthetic Implications, and Obstetrical Management. *Anesthesiology*. 2019;130(3):446-61.
4. Xiong HF, Liu JY, Guo LM, Li XW. Acute fatty liver of pregnancy: over six months follow-up study of twenty-five patients. *World J Gastroenterol*. 2015;21(6):1927-31.
5. Saran S, Misra S, Siddiqui SS, Agrawal A, Gurjar M, Patwa AK, et al. Fulminant acute fatty liver of pregnancy presenting with multi-organ failure: A case series. *Int J Crit Illn Inj Sci*. 2022;12(4):239-43.
6. Ramanathan R, Ibdah JA. Mitochondrial Dysfunction and Acute Fatty Liver of Pregnancy. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022;23(7).
7. Ademiluyi A, Amakye DO, Jackson N, Betty S. Acute Fatty Liver of Pregnancy. *Am J Case Rep*. 2021;22:e933252.
8. Donck M, Vercruysse Y, Alexis A, Rozenberg S, Blaiberg S. Acute fatty liver of pregnancy - A short review. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2021;61(2):183-7.
9. Liu J, Ghaziani TT, Wolf JL. Acute Fatty Liver Disease of Pregnancy: Updates in Pathogenesis, Diagnosis, and Management. *Official journal of the American College of Gastroenterology | ACG*. 2017;112(6):838-46.
10. Moreira M, Franco S, Coelho F, Tavares da Silva F, Moura P. Deficiência da desidrogenase de 3-hidroxi-acil-coa de cadeia longa no feto e fígado gordo agudo da gravidez. *Diagnóstico Prenatal*. 2014;25(1):28-30.
11. Yemde A, Jr., Kawathalkar A, Bhalerao A. Acute Fatty Liver of Pregnancy: A Diagnostic Challenge. *Cureus*. 2023;15(3):e36708.

12. Sundaram S, Giri S. Liver Diseases in the Parturient. *Indian J Crit Care Med.* 2021;25(Suppl 3):S248-s54.
13. Ibdah JA. Acute fatty liver of pregnancy: an update on pathogenesis and clinical implications. *World J Gastroenterol.* 2006;12(46):7397-404.
14. Hay JE. Liver disease in pregnancy. *Hepatology.* 2008;47(3):1067-76.
15. Tran TT, Ahn J, Reau NS. ACG Clinical Guideline: Liver Disease and Pregnancy. *Official journal of the American College of Gastroenterology | ACG.* 2016;111(2).
16. Gaspar AV, Ascensão TC, Silva IS. Acute fatty liver of pregnancy: Rare, but potentially fatal. *American Journal of Case Reports.* 2020;21.
17. Sahai S, Kiran R. Acute liver failure in pregnancy: causative and prognostic factors. *Saudi J Gastroenterol.* 2015;21(1):30-4.
18. Gao Q, Qu X, Chen X, Zhang J, Liu F, Tian S, et al. Outcomes and risk factors of patients with acute fatty liver of pregnancy: a multicentre retrospective study. *Singapore Med J.* 2018;59(8):425-30.
19. Mikolasevic I, Filipec-Kanizaj T, Jakopcic I, Majurec I, Brncic-Fischer A, Sobocan N, et al. Liver Disease During Pregnancy: A Challenging Clinical Issue. *Med Sci Monit.* 2018;24:4080-90.
20. Bacq Y. Liver diseases unique to pregnancy: A 2010 update. *Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology.* 2011;35(3):182-93.
21. Ye R, Mai Z, Pan X, Cai S, Deng L. Acute fatty liver of pregnancy causes severe acute pancreatitis and stillborn fetus: A case report. *Medicine (Baltimore).* 2021;100(16):e25524.
22. 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. *N Engl J Med.* 1999;340(22):1723-31.
23. Ahmed KT, Almashhrawi AA, Rahman RN, Hammoud GM, Ibdah JA. Liver diseases in pregnancy: diseases unique to pregnancy. *World J Gastroenterol.* 2013;19(43):7639-46.
24. Meng Z, Fang W, Meng M, Zhang J, Wang Q, Qie G, et al. Risk Factors for Maternal and Fetal Mortality in Acute Fatty Liver of Pregnancy and New Predictive Models. *Front Med (Lausanne).* 2021;8:719906.

25. Wu Z, Huang P, Gong Y, Wan J, Zou W. Treating acute fatty liver of pregnancy with artificial liver support therapy: Systematic review. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(38):e12473.
26. Chen J, Huang ZB, Fan XG, Hu XW, Qi M, Liao CJ, et al. Potential predictors for prognosis and postpartum recovery time of acute fatty liver of pregnancy. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2020;20(1):601.
27. Cao W, Chen T, Jiang W, Geng Y, Xie B, Wang Q, et al. Timely identification and successful treatment of acute fatty liver of pregnancy without obvious clinical symptoms: Case reports. *Medicine (Baltimore)*. 2022;101(5):e28723.
28. de Oliveira CV, Moreira A, Baima JP, Franzoni Lde C, Lima TB, Yamashiro Fda S, et al. Acute fatty liver of pregnancy associated with severe acute pancreatitis: A case report. *World J Hepatol*. 2014;6(7):527-31.
29. Erez O, Othman M, Rabinovich A, Leron E, Gotsch F, Thachil J. DIC in Pregnancy - Pathophysiology, Clinical Characteristics, Diagnostic Scores, and Treatments. *J Blood Med*. 2022;13:21-44.
30. Hadi Y, Kupec J. Fatty Liver in Pregnancy. *StatPearls*. Treasure Island (FL) ineligible companies. Disclosure: Justin Kupec declares no relevant financial relationships with ineligible companies.: StatPearls Publishing Copyright © 2024, StatPearls Publishing LLC.; 2024.
31. Qin X, Chen X, Yao L, Wang J, Lin L. Progress in the treatment of acute fatty liver of pregnancy and management of perioperative anesthesia review. *Gynecology and Obstetrics Clinical Medicine*. 2023;3(2):82-7.
32. Casey LC, Fontana RJ, Aday A, Nelson DB, Rule JA, Gottfried M, et al. Acute Liver Failure (ALF) in Pregnancy: How Much Is Pregnancy Related? *Hepatology*. 2020;72(4):1366-77.
33. Morrison MA, Chung Y, Heneghan MA. Managing hepatic complications of pregnancy: practical strategies for clinicians. *BMJ Open Gastroenterol*. 2022;9(1).
34. Lau H-H, Chen Y-Y, Huang J-P, Chen C-Y, Su T-H, Chen C-P. Acute Fatty Liver of Pregnancy in a Taiwanese Tertiary Care Center: A Retrospective Review. *Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2010;49(2):156-9.

35. Wang HJ, Chou TH, Lee YC, Au HK. Acute fatty liver during pregnancy and gestational diabetes insipidus: A case report. *Clinical and Experimental Obstetrics and Gynecology*. 2020;47(3):438-41.
36. Schutt VA, Minuk GY. Liver diseases unique to pregnancy. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2007;21(5):771-92.
37. Ko H, Yoshida EM. Acute fatty liver of pregnancy. *Can J Gastroenterol*. 2006;20(1):25-30.
38. Vigil-de Gracia P, Montufar-Rueda C. Acute fatty liver of pregnancy: diagnosis, treatment, and outcome based on 35 consecutive cases. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2011;24(9):1143-6.
39. Joueidi Y, Peoc'h K, Le Lous M, Bouzille G, Rousseau C, Bardou-Jacquet E, et al. Maternal and neonatal outcomes and prognostic factors in acute fatty liver of pregnancy. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2020;252:198-205.
40. Griffiths S, Nicholson C. Anaesthetic implications for liver disease in pregnancy. *BJA Education*. 2016;16(1):21-5.
41. Morton A, Laurie J. Physiological changes of pregnancy and the Swansea criteria in diagnosing acute fatty liver of pregnancy. *Obstet Med*. 2018;11(3):126-31.
42. Wang L, Gan Q, Du S, Zhao Y, Sun G, Lin Y, et al. Acute fatty liver of pregnancy cases in a maternal and child health hospital of China: Three case reports. *Medicine (Baltimore)*. 2020;99(29):e21110.
43. Griffin KM, Oxford-Horrey C, Bourjeily G. Obstetric Disorders and Critical Illness. *Clin Chest Med*. 2022;43(3):471-88.
44. Li Z, Zhang Z, Yu J, Du X, Lei P, Ruan Z, et al. Imaging of pregnancy-related liver diseases. *iLIVER*. 2023;2(1):56-66.
46. Shekhar S, Diddi G. Liver disease in pregnancy. *Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2015;54(5):475-82.
47. Haram K, Svendsen E, Abildgaard U. The HELLP syndrome: clinical issues and management. A Review. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2009;9:8.
48. Ang SX, Chen CP, Sun FJ, Chen CY. Comparison of maternal and neonatal outcomes between acute fatty liver of pregnancy and hemolysis, elevated liver

- enzymes and low platelets syndrome: a retrospective cohort study. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2021;21(1):293.
49. Pinheiro RP, Brasil IRC, Bruno SKB, Esmeraldo TM, Branco MMC, Walraven RB. Acute fatty liver of pregnancy: Case report and literature review. *Medicina (Brazil)*. 2015;48(3):315-20.
  50. Akcan S, Taşın C. Acute fatty liver of pregnancy: a case report and review of the literature. *Perinatal Journal*. 2023;31(2):130-4.
  51. Mekonnen S, Fisseha H, Getinet T. Assessment of Clinical Characteristics and Outcomes of Liver Diseases Unique to Pregnancy at a Tertiary Hospital in Ethiopia: A Retrospective Cohort Study. *Int J Hepatol*. 2022;2022:9894407.
  52. Mjahed K, Charra B, Hamoudi D, Noun M, Barrou L. Acute fatty liver of pregnancy. *Arch Gynecol Obstet*. 2006;274(6):349-53.
  53. Siribamrungwong M, Chinudomwong P. Relation between acute kidney injury and pregnancy-related factors. *Journal of Acute Disease*. 2016;5(1):22-8.
  54. Wang HY, Jiang Q, Shi H, Xu YQ, Shi AC, Sun YL, et al. Effect of caesarean section on maternal and foetal outcomes in acute fatty liver of pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2016;6:28826.
  55. Kushner T, Tholey D, Dodge J, Saberi B, Schiano T, Terrault N. Outcomes of liver transplantation for acute fatty liver disease of pregnancy. *Am J Transplant*. 2019;19(7):2101-7.
  56. Westbrook RH, Yeoman AD, Joshi D, Heaton ND, Quaglia A, O'Grady JG, et al. Outcomes of Severe Pregnancy-Related Liver Disease: Refining the Role of Transplantation. *American Journal of Transplantation*. 2010;10(11):2520-6.
  57. Nelson DB, Yost NP, Cunningham FG. Acute fatty liver of pregnancy: clinical outcomes and expected duration of recovery. *Am J Obstet Gynecol*. 2013;209(5):456.e1-7.
  58. Wand S, Waeschle RM, Von Ahsen N, Hawighorst T, Bräuer A, Quintel M. Acute liver failure due to acute fatty liver of pregnancy. *Minerva Anesthesiol*. 2012;78(4):503-6.