



Data de Submissão: 06/04/2018
Data de Aprovação: 26/05/2018

RELATO DE CASO

Hepatite colestática neonatal associada ao uso materno de carbamazepina durante gestação e amamentação

Neonatal cholestatic hepatitis associated with maternal use of carbamazepine during pregnancy and breast feeding

Carla Juliana Bastos¹, Naomi Rouquet¹, Priscilla Guerra¹

Palavras-chave:

Carbamazepina,
Colestase,
Aleitamento Materno,
Gravidez,
Icterícia Neonatal.

Resumo

Este caso trata de um relato de caso sobre um recém-nascido do sexo masculino que evoluiu com icterícia neonatal, após as primeiras 20 horas de vida, por exposição a carbamazepina durante a gestação e lactação. Outras causas foram excluídas após diversos exames de imagem e laboratoriais. A icterícia cessou semanas após a exclusão da amamentação, com normalização das enzimas hepáticas e dos níveis de bilirrubina.

Keywords:

Carbamazepine,
Cholestasis,
Intrahepatic,
Breast Feeding,
Pregnancy,
Jaundice,
Neonatal.

Abstract

This case reports a male newborn who developed neonatal jaundice after the first 20 hours of life due to exposure to carbamazepine during pregnancy and breastfeed. Other causes were excluded after several imaging and laboratory tests. Jaundice ceased weeks after the exclusion of breastfeeding, with normalization of liver enzymes and bilirubin levels.

¹ Universidade São Francisco, Pediatria - Bragança Paulista - São Paulo - Brasil.

Endereço para correspondência:

Carla Juliana Bastos.

Universidade São Francisco. Avenida São Francisco de Assis, 218 - Jardim São Jose, Bragança Paulista. CEP: 12916-900, SP, Brasil.

E-mail: juliana.bastos@globo.com

INTRODUÇÃO

Após as migrêneas, as epilepsias constituem a condição neurológica crônica mais observada nas gestantes. Com uma assistência pré-natal adequada, monitorização cuidadosa durante a gravidez e suplementação de ácido fólico, geralmente ocorrem menos complicações maternas e fetais^{1,2}.

A maioria dos dados sobre risco fetal com uso de anticonvulsivantes provêm de relatos de caso e estudos com pacientes epilêpticas. A carbamazepina (CBZ) cruza a barreira transplacentária, sendo excretada no leite materno e produzindo uma concentração fetal de 50-80% do valor encontrado na mãe. O uso da droga está associado a um risco 2 a 3 vezes maior de malformações fetais, principalmente espinha bífida, e sua ocorrência é aumentada quando a droga é utilizada nos dois primeiros trimestres da gestação. A incidência dessa patologia, na população geral, é de 0,5% a 1% em vigência do uso da medicação³⁻⁵.

Esse psicofármaco pode causar ainda fenda palatina, atresia anal, meningocele, genitália ambígua e a chamada face anticonvulsivante, que é caracterizada por hipoplasia da região média da face, nariz curto, narinas evertidas e lábio superior longo⁴.

Os recém-nascidos expostos a CBZ podem apresentar uma deficiência reversível de vitamina K, alteração da coagulação e hemorragia cerebral com dano neurológico irreversível. Além disso, está descrita alteração transitória da função hepática com elevação da bilirrubina conjugada, da gamaglutamiltransferase (gama-GT), baixo peso ao nascimento e retardo do crescimento intrauterino.

Alguns poucos relatos de caso mostraram que lactentes desenvolveram hepatite colestática, hiperbilirrubinemia e elevação da gama-GT, sendo que essas alterações foram transitórias e cessaram com a interrupção da amamentação. Assim, acompanhada de monitorização rigorosa do lactente, a CBZ poderia ser considerada um anticonvulsivante de escolha para uso durante a amamentação.^{4,6}

RELATO DO CASO

Recém-nascido (RN) termo, do sexo masculino, nascido de parto cesáreo com idade gestacional (IG) pela data da última menstruação de 38 1/7 semanas, e pelo ultrassom (USG) 39 semanas, adequado para a idade gestacional com peso de nascimento de 3.485 g e Apgar 9/10, tipagem sanguínea B positivo. Mãe com 30 anos, secundigesta, realizou 8 consultas de pré-natal, com tipagem sanguínea O negativo, sorologias para HIV, VDRL, hepatites B e C não reagentes, rubéola e CMV imunes, toxoplasmose suscetível e SGB desconhecido. Fez uso de CBZ 800 mg/dia na gestação para tratamento de epilepsia, desde 11 semanas.

RN evoluiu com icterícia neonatal precoce com 20 horas de vida, apresentando incompatibilidade ABO e Rh com Coombs direto negativo, sendo colocado em fototerapia com bilitron. Apesar de apresentar sinais de hemólise, com reticulócitos de 5,4%, apresentou queda dos níveis de bilirrubina não conjugada com hiperbilirrubinemia conjugada crescente desde o início do quadro, atingindo valores de 8,7 mg/dL, associada a aumento de gama-GT (máximo 429 U/L) com enzimas hepáticas (TGO/TGP) pouco aumentadas durante o quadro (Tabelas 1 e 2), sem sinais de colúria ou acolia fecal. Foi realizado USG de abdome, que descartou sinais de atresia de vias biliares; colhidas sorologias para pesquisa de TORCHS e hepatite transinfeciosa, bem como TC de crânio para pesquisa de calcificações, que vieram normais; exames descartaram sepse neonatal ou distúrbios metabólicos que justificassem o quadro, as doenças fenilcetonúria, hipotireoidismo congênito, doença falciforme, fibrose cística, deficiência de biotinidase e hiperplasia adrenal congênita, investigadas no teste do pezinho, também se mostraram negativas. Foi aventada, então, a hipótese de hepatite colestática medicamentosa relacionada a CBZ utilizada pela mãe durante a gestação e amamentação, sendo suspenso o aleitamento materno. O RN evoluiu com melhora progressiva do quadro de icterícia, apresentando normalização dos níveis de bilirrubinas e enzimas hepáticas após 16 semanas de acompanhamento.

Tabela 1. Evolução dos níveis de bilirrubina total e frações.

	24/04	27/04	02/05	23/05	06/06	04/07	17/08
BT (mg/dL)	11,80	12,90	9,40	4,30	1,5	0,2	0,2
BD (mg/dL)	2,70	8,70	7,40	3,70	1,2	0,1	0,1
BI (mg/dL)	9,10	4,20	2,00	0,60	0,3	0,1	0,1

Tabela 2. Evolução das enzimas hepáticas.

	25/04	30/04	02/05	23/05	06/06	04/07	17/08
TGO	45 U/L	79 U/L	98 U/L	72 U/L	72 U/L	43 U/L	
40 U/L TGP	8 U/L	30 U/L	44 U/L	66 U/L	88 U/L	72 U/L	
50 U/L GGT	292 U/L	429 U/L	421 U/L	383 U/L	323 U/L	254 U/L	59 U/L
FA	235 U/L	303 U/L	348 U/L	505 U/L	445 U/L	406 U/L	481 U/L

DISCUSSÃO

Já é conhecido que o uso da CBZ pode levar a um dano hepático em adultos e crianças, porém existe pouco relato de hepatite colestatia neonatal associada a exposição à droga durante gestação e amamentação, sendo até então a CBZ considerada segura. Foram encontrados poucos relatos de caso e estudos nos quais seu uso tivesse induzido hepatite colestatia ao nascimento; portanto, existe uma dificuldade no diagnóstico precoce.

Essa disfunção hepática tem como característica o aparecimento precoce de hiperbilirrubinemia principalmente conjugada; discrepância entre enzimas hepáticas normais ou pouco elevadas e gama-GT elevada; no decorrer do quadro o RN apresenta decréscimo lento da gama-GT, a qual permanece em níveis subnormais mesmo após normalização da hiperbilirrubinemia conjugada; o quadro apresenta resolução espontânea após suspensão da amamentação.

Com a dificuldade diagnóstica enfrentada na elucidação do caso do recém-nascido citado, iniciamos investigação materna sobre uso de medicações durante a gestação e amamentação. Nesse momento, a mãe relatou que havia feito uso, com orientação do serviço de ginecologia que a acompanhou durante o pré-natal, de CBZ na dose já citada desde o início da gestação, por ser epilética desde a adolescência. A mesma também relatou que fazia uso prévio à gestação de fenitoína, e que foi orientada troca para CBZ, pois a mesma era, até então, uma medicação de uso seguro durante a gestação.

Com a informação fornecida pela puérpera, e sabendo que a CBZ tem a possibilidade de atravessar a barreira transplacentária e ser excretada através do leite materno, chegou-se finalmente ao diagnóstico de hepatite colestatia induzida por CBZ.

CONCLUSÃO

Considerando que a carbamazepina cruza a placenta e é excretada no leite, deve-se ter atenção aos efeitos adversos

apresentados por RNs expostos à medicação durante a gestação ou que estão sendo amamentados por mães em uso dela, considerando o risco-benefício do aleitamento materno em casos que evoluem com hepatite colestatia. Apesar de a melhora ser espontânea após a suspensão do aleitamento materno, inclusive sem quaisquer sequelas ao RN, essa condição pode expor o paciente a procedimentos diagnósticos desnecessários, prolongar a internação e ser motivo de tensão emocional nos familiares.

Avaliando de perto a evolução do RN do caso supracitado, chega-se à conclusão de que apesar de os casos serem raros, e com uma excelente evolução após o diagnóstico, todas as gestantes em uso de CBZ devem ser acompanhadas de perto, mesmo após o parto, e a amamentação não deve ser suspensa se o RN não apresentar quaisquer sintomas, orientando as mães a observarem icterícia durante esse período, tornando, portanto, seguro o uso da medicação.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Samren EB, van Duijn CM, Christiaens GC, et al. Antiepileptic drug regimens and major congenital abnormalities in the offspring. *Ann Neurol*. 1999; 46:739-46.
2. Cramer JA, Gordon J, Schachter S, Devinsky O. Women with epilepsy: hormonal issues from menarche through menopause. *Epilepsy & Behavior*. 2007; 11:160-78.
3. Transient cholestatic hepatitis in a neonate associated with carbamazepine exposure during pregnancy and breast-feeding. *Eur J Pediatr* 1990 Dec;150(2):136-8. 1-Neonatal cholestatic hepatitis from carbamazepine exposure during pregnancy and breast feeding. *Ann Pharmacother*. 2002 Apr; 36(4):644-7.
4. Iqbal MM, Sohhan T, Mahmud SZ. The effects of lithium, valproic acid and carbamazepine during pregnancy and lactation. *Clinical Toxicology*. 2001; 39(4):381-92.
5. Ernst CL, Goldberg JF. The reproductive safety profile of mood stabilizers, atypical antipsychotics and broad-spectrum psychotropics. *J Clin Psychiatry*. 2002; 63(Suppl 4):42-55.
6. American Academy of Pediatrics Committee on Drugs. The transfer of drugs and other chemicals into human milk. *Pediatrics*. 1994; 93:137-150. 2- Iqbal M. The effects of carbamazepine on fetuses, neonates, and nursing infants. *Psychiatr Ann*. 2000 May; 30(5):297-303.