

BMJ Best Practice

Colestase gestacional

A informação clínica correta e disponível exatamente onde é necessária



Tabela de Conteúdos

Resumo	3
Fundamentos	4
Definição	4
Epidemiologia	4
Etiologia	4
Fisiopatologia	4
Classificação	5
Prevenção	6
Prevenção primária	6
Diagnóstico	7
Caso clínico	7
Abordagem passo a passo do diagnóstico	7
Fatores de risco	8
Anamnese e exame físico	9
Exames diagnóstico	10
Diagnóstico diferencial	11
Critérios de diagnóstico	11
Tratamento	13
Abordagem passo a passo do tratamento	13
Visão geral do tratamento	15
Opções de tratamento	16
Novidades	22
Acompanhamento	23
Recomendações	23
Complicações	23
Prognóstico	24
Diretrizes	25
Diretrizes de diagnóstico	25
Diretrizes de tratamento	25
Nível de evidência	26
Referências	27
Aviso legal	30

Resumo

- ◇ Pode estar associada a um risco elevado de desfechos gestacionais adversos, incluindo nascimento prematuro, morte fetal intrauterina e descolamento da placenta no caso de doença grave.
- ◇ Nos neonatos, existe risco elevado de síndrome do desconforto respiratório por causa da síndrome da aspiração de mecônio, que é imprevisível pelos métodos de vigilância disponíveis.
- ◇ A única cura definitiva é dar à luz o bebê.
- ◇ O problema é associado com história de hepatite C e pode existir uma relação com doença hepática de longa duração.
- ◇ A doença leve com níveis de ácido biliar <40 micromoles/L ou prurido leve pode ser tratada com agentes quelantes de bile e anti-histamínicos, como colestiramina e hidroxizina. No entanto, se a doença for tolerada, nenhum tratamento é necessário.
- ◇ Doença grave com níveis de ácido biliar >40 micromoles/L ou prurido intenso distante do termo pode ser tratada eficazmente com ácido ursodesoxicólico.
- ◇ Pode-se esperar uma vigilância fetal cuidadosa com o parto próximo ao termo, sendo o parto prematuro reservado àquelas com doença grave, que piora apesar do tratamento.

Definição

A colestase intra-hepática gestacional (CIG) é um quadro clínico pruriginoso durante a gestação. É causada pelo comprometimento do fluxo biliar, permitindo a deposição dos sais biliares na pele e na placenta. A causa é uma combinação de fatores hormonais, genéticos e ambientais. A CIG pode predispor as mães à deficiência de vitamina K e desfechos gestacionais adversos para o feto, que podem incluir prematuridade, morte fetal intrauterina e síndrome do desconforto respiratório.[1] 1[C]Evidence

Epidemiologia

A colestase intra-hepática gestacional (CIG) é a mais comum doença hepática exclusiva da gestação. Sua prevalência é influenciada por fatores genéticos e ambientais e existe variação interpopulacional. Na Inglaterra, por exemplo, ela afeta 0.7% das gestações em populações de várias etnias, afetando 1.2% a 1.5% das mulheres indoasiáticas e indopaquistanesas.[4] Esta doença afeta de 1 em 1000 a 1 em 10,000 nascimentos nos EUA.[5] Ela é mais comum nas mulheres com ascendência escandinava (2%) ou chilena (14%), afetando 4.7% das gestações simples de chilenas e 20.9% das gestações gemelares de chilenas.[1] [2] Em decorrência da tendência a aumento de imigrações sul-americanas, a incidência pode aumentar em várias partes dos EUA. A CIG é mais comum em mulheres acima de 35 anos de idade.[1]

Etiologia

A etiologia, muito provavelmente, é multifatorial, com mutações na bomba de exportação do fosfolípido canicular MDR3 e de outros transportadores caniculares da bile.[6] Um grande número de distúrbios hepatobiliares estão ligados a essas mutações, inclusive a colestase intra-hepática familiar, a cirrose biliar aguda e a colelitíase familiar.[7] Em algumas mulheres, o primeiro episódio da colestase ocorre após a exposição a contraceptivos orais. A colestase intra-hepática causada por mutações do MDR3 é caracteristicamente associada a níveis aumentados de gama-glutamyltransferase (GGT), encontrados em até 30% das gestações complicadas pelo distúrbio.[8] Um estudo também associou as mutações genéticas da bomba de exportação de sais biliares à doença.[9] Como outros estudos não conseguiram repetir esses resultados nem encontraram o envolvimento de outros receptores, é provável que esteja envolvida uma significativa heterogeneidade genética bem como vários sistemas de transporte.[10] [11] A associação com contraceptivos orais sugere a presença de suscetibilidade hereditária para as diferenças no metabolismo de esteroides e do ácido biliar. Estabeleceu-se a presença de uma história familiar associada ao HLA-B8 e ao HLA-BW16 em até 50% das mulheres.[12] Atualmente, os testes genéticos são realizados apenas em laboratórios de pesquisa e não se aplicam para diagnóstico ou estratificação de risco. No entanto, futuramente, pode ser que a análise da mutação do gene ABCB4 seja considerada, se a colestase (com níveis aumentados de GGT) persistir após o parto.[13]

Fisiopatologia

A morbidade fetal ocorre secundariamente à capacidade limitada do fígado fetal de remover os ácidos biliares do sangue e ao efeito vasoconstritor dos ácidos biliares nas veias coriônicas da placenta humana.[1] É possível que o efeito vasoconstritor das veias placentárias seja a causa de eventos de asfixia súbita associados a esta doença. A causa da morte é anóxia aguda. Além de causar o prurido materno, a colestase intra-hepática gestacional causa sofrimento fetal e natimorto.[14] Esse efeito pode decorrer da expressão do receptor da oxitocina mediada pelo ácido biliar, resultando em aumento da suscetibilidade

uterina à oxitocina.[15] A colestase intra-hepática gestacional (CIG) também induz um comprometimento reversível na formação da bile, que inclui o comprometimento da transcitose vesicular realizada pelos hepatócitos.[16] Níveis aumentados de metabólitos sulfatados da progesterona, que resultam em defeitos de excreção biliar, causam a colestase pela saturação dos sistemas de transporte.[17]

O ácido ursodesoxicólico (AUDC) promove uma reversão parcial dos efeitos deletérios da CIG na via excretora da bile no fígado materno-placentário de ratas pela preservação da estrutura e função trofoblástica.[18] O efeito do estrogênio na mãe parece ser mediado por seus metabólitos glicuronidados, nos quais foi demonstrada capacidade de inibição de sais biliares canaliculares e, mais recentemente, a excreção da glutathione, resultando, portanto, em uma inibição do fluxo biliar dependente e independente do sal biliar. O ácido ursodesoxicólico reduz a glicuronidação e, consequentemente, diminui a formação de metabólitos estrogênicos potencialmente colestatóxicos.[19]

Classificação

Classificação clínica[3]

- Doença leve: ácidos biliares elevados, >11 micromoles/L, mas <40 micromoles/L
- Doença grave: ácidos biliares elevados, >40 micromoles/L, coagulopatia.

Prevenção primária

Intervenções e testes preventivos primários ainda não foram realizados para a colestase intra-hepática gestacional.

Caso clínico

Caso clínico #1

Uma mulher primípara, branca, de 37 anos, com gestação de gêmeos dicoriônicos se apresenta para uma consulta pré-natal de rotina com 30 semanas de gestação. Sua principal queixa é o prurido na palma das mãos e na sola dos pés, presente há vários dias. Ela afirma que os sintomas começaram à noite, mas agora aumentaram e o prurido generalizou-se, poupando a face. Ela não consegue dormir à noite. Ela nega náuseas, êmese e dor abdominal e percebe uma excelente atividade fetal. Ela nega novas exposições. Anteriormente, sua vesícula biliar foi removida em decorrência de colelitíase. Não há evidência de icterícia e o fígado não apresenta sensibilidade. A altura do fundo de útero está 31 cm acima do púbis e o teste fetal não estressante é reativo. A urinálise é negativa para proteína. Ela apresenta escoriações em braços, pernas e abdome, por se coçar. Não há evidências de úlceras, pápulas ou urticária.

Outras apresentações

O quadro clínico pode se apresentar em gestantes primíparas ou multíparas, em mulheres jovens e naquelas com idade avançada. Ele pode se apresentar precocemente às 20 semanas de gestação, mas geralmente se apresenta no terceiro trimestre. Um pequeno número de mulheres terá icterícia e disfunção hepática significativa e, raramente, coagulopatia originária da deficiência de vitamina K. Em algumas mulheres, a afecção pode se apresentar com sinais de estado fetal não tranquilizador (padrão de frequência cardíaca fetal anormal ou perfil biofísico com escore ≤ 4) com prurido intenso, icterícia, transferases elevadas e trabalho de parto prematuro ou morte fetal intrauterina. Em um pequeno número de pacientes, a afecção é confundida com pápulas e placas urticariformes pruriginosas da gravidez (PUPP), uma vez que o prurido leva ao ato de coçar, o que pode ocasionar uma aparência parecida com erupção cutânea, se não for intensa o suficiente para causar escoriações. O prurido sem erupção cutânea ou outras exposições é suficiente para o diagnóstico presuntivo.

Abordagem passo a passo do diagnóstico

É possível realizar um diagnóstico presuntivo com base na anamnese e nos achados negativos no exame físico. O tratamento pode ser instituído com base apenas na história, sem aguardar os resultados laboratoriais de confirmação. A avaliação das concentrações do ácido biliar pode demorar vários dias mesmo em laboratórios de grande porte, tornando-a uma ferramenta inviável para a estratificação imediata do risco.^[20] Deve-se considerar a consulta com um especialista em medicina perinatal para realizar a vigilância fetal e avaliar o momento do parto. A vigilância fetal deve ser iniciada junto com a confirmação laboratorial. No entanto, ela já pode ser instituída somente com a história presuntiva.

História

As pacientes estão grávidas e apresentam caracteristicamente prurido, que se agrava à noite e poupa a face. Esse prurido inicia-se na sola dos pés e nas mãos sem nenhuma nova exposição (a potenciais agentes irritantes) ou mordidas de insetos. Pode haver uma história pregressa de prurido com contraceptivos orais. Também é possível que haja uma história médica passada de hepatite C crônica e/ou história familiar de colestase intra-hepática gestacional (CIG). As pacientes podem relatar sintomas

similares em sua última gestação. Geralmente, a gestação das pacientes é >20 semanas, embora a doença possa ocorrer em qualquer idade gestacional. Não há febre, mal-estar, dor abdominal, náuseas ou êmeses.

Exame físico

Tipicamente, não se detecta anormalidades exceto as escoriações da coceira e/ou uma leve icterícia em algumas pacientes. O exame obstétrico é normal, com útero grávidico normal. Não há hepatomegalia, petéquias nem nenhum outro sinal físico anormal.

Laboratório

O diagnóstico é clínico com exames laboratoriais de confirmação. Deve-se realizar os seguintes testes em todas as pacientes:

- Fosfatase alcalina: aumento de 5 a 10 vezes é normal, embora seja um dado inespecífico porque o seu aumento é comum na gestação
- Bilirrubina: com discreta elevação em alguns casos (bilirrubina direta >85.5 micromoles/L [>5 mg/dL])
- Transferases séricas: elevadas; os níveis geralmente não são >300 unidades/L
- Colesterol total e triglicerídeos: mais que 2 a 3 vezes acima do normal, é geralmente observado na gestação
- Perfil de coagulação: geralmente normal, mas o tempo de protrombina pode estar elevado no caso de deficiência de vitamina K
- Os ácidos biliares (ácido quenodesoxicólico e ácido desoxicólico) são as anormalidades laboratoriais mais sensíveis observadas na colestase, mas apenas 50% apresentarão níveis elevados[21]
- Virologia para hepatite C, pois existe uma incidência aumentada da CIG nas pacientes com danos hepatocelulares induzidos pela hepatite C.

A biópsia hepática mostrará canalículos biliares centrolobulares ocluídos típicos com pigmento, embora isso raramente, ou nunca, seja necessário. A biópsia é usada somente para pesquisa ou quando existe informações conflitantes quanto ao diagnóstico em idades gestacionais muito precoces.

Fatores de risco

Fortes

história pregressa de coléstase intra-hepática gestacional (CIG)

- O risco recorrente da CIG é >50% em gestações subsequentes.[3] Isso não surpreende, considerando a associação com as variações genéticas nas bombas de transporte através de membranas.

história de hepatite C

- Existe uma incidência aumentada da CIG nas pacientes com danos hepatocelulares induzidos pela hepatite C, de 15.9% contra apenas 0.8% em controles.[5]

história familiar de colestase intra-hepática gestacional

- Parece que a predisposição genética atua na CIG em muitas pacientes mediante a mutação do MDR3, que parece ter um caráter familiar e é associada a várias anormalidades hepáticas.[6] Cerca de 50% das pacientes com história familiar partilham um haplótipo comum.[1] [6] [7] [8] [9] [10]

idade >35 anos

- Mais que 50% apresentam idade >35 anos.[1]

Fracos

gestação múltipla

- Presumivelmente, os níveis mais altos de estrogênio predispoem à colestase. Em mulheres chilenas, cerca de 20% das com gestações multifetais são afetadas. Nos EUA, no entanto, apenas 1 em cada 500 a 1 em cada 1000 mulheres são afetadas.[1]

Anamnese e exame físico

Principais fatores de diagnóstico

presença de fatores de risco (comum)

- Em especial, história de infecção por hepatite C, história pessoal ou familiar de colestase intra-hepática gestacional (CIG).

prurido, poupando a face (comum)

- Apenas isso já é suficiente para um diagnóstico presuntivo.

escoriações sem erupção cutânea (comum)

- Ausência de pápulas, urticária, pústulas, úlceras ou placas acompanhando a presença de escoriações. Apenas isso já é suficiente para um diagnóstico presuntivo.

Outros fatores de diagnóstico

icterícia leve (incomum)

- Somente algumas pacientes desenvolvem icterícia perceptível.

Exames diagnóstico

Primeiros exames a serem solicitados

Exame	Resultado
ácidos biliares <ul style="list-style-type: none"> Solicitado para todas as gestantes com prurido e com erupção cutânea não identificável diferente de escoriações. O teste apresenta uma sensibilidade >90%, mas a especificidade é de apenas 50%. No caso de sintomas graves, o tratamento pode ser iniciado sem a confirmação da elevação do ácido biliar. O teste pode ser repetido em intervalos semanais, para monitoramento. 	>11 micromoles/L e <40 micromoles/L (leve); >40 micromoles/L (grave)
TFHs <ul style="list-style-type: none"> Solicitado para todas as gestantes com prurido. O tratamento pode ser iniciado sem os resultados do teste no caso de sintomas graves, com os ácidos biliares >40 micromoles/L; o resultado não é necessário para o diagnóstico. Recomenda-se o monitoramento semanal para fazer um controle de gravidade e evolução da doença. 	transaminases elevadas até 300 unidades/L nos casos de doença mais grave; fosfatase alcalina de 5 a 10 vezes acima do normal; bilirrubina direta elevada em alguns casos, mas geralmente não >85.5 micromoles/L (>5 mg/dL)
perfil de coagulação <ul style="list-style-type: none"> Solicitado para todas as gestantes com prurido. A coagulopatia é um indicativo de doença mais grave e deve-se fazer a reposição de vitamina K, com controle semanal para verificar a resposta à terapia. 	pode acontecer o prolongamento do tempo de protrombina em casos raros, por causa da depleção da vitamina K ocasionada pela disfunção hepática
colesterol sérico em jejum <ul style="list-style-type: none"> Solicitado para todas as gestantes com prurido. Iniciar o tratamento sem levar em conta os resultados; eles não são necessários para o diagnóstico. Para fins apenas informativos e como apoio ao diagnóstico enquanto o exame de ácidos biliares estiver pendente. 	colesterol total e triglicerídeos elevados, 2 a 3 vezes acima do normal, é geralmente observado na gestação
virologia para hepatite C <ul style="list-style-type: none"> Existe uma incidência aumentada da colestase intra-hepática gestacional nas pacientes com danos hepatocelulares induzidos pela hepatite C. Exame realizado para excluir a hepatite C. 	positivas na infecção por hepatite C

Exames a serem considerados

Exame	Resultado
biópsia hepática <ul style="list-style-type: none"> Raramente indicada. A biópsia é usada somente para pesquisa ou quando existe informações conflitantes quanto ao diagnóstico em idades gestacionais muito precoces. 	presença característica de canálculos biliares centrolobulares obstruídos com pigmento

Diagnóstico diferencial

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Hepatite aguda	<ul style="list-style-type: none"> As pacientes geralmente não se sentem bem e apresentam mal-estar, dor no quadrante superior direito, sintomas constitucionais prodrômicos, náusea e êmese ocasional. 	<ul style="list-style-type: none"> Bilirrubina >85.5 micromoles/L (>5 mg/dL) e transaminases entre 500 e 3000 unidades/L.
Síndrome HELLP (hemólise, enzimas hepáticas elevadas e plaquetopenia)	<ul style="list-style-type: none"> Sinais típicos de pré-eclâmpsia na maioria dos casos, incluindo hipertensão, trombocitopenia e proteinúria. Em torno de 20% das pacientes não há hipertensão. A presença de trombocitopenia distingue esta síndrome da colestase intra-hepática gestacional (CIG). 	<ul style="list-style-type: none"> Trombocitopenia, transaminases 50 a 2000 unidades/L. Pode haver comprometimento renal.
Esteatose hepática aguda da gravidez	<ul style="list-style-type: none"> As pacientes não se sentem bem, frequentemente apresentam mal-estar e náuseas e muitas delas com sinais típicos de pré-eclâmpsia, coagulopatia e comprometimento renal. Hipertensão presente em >70% dos casos. 	<ul style="list-style-type: none"> Transaminases <1000 unidades/L, hipoglicemia na maioria das pacientes, tempo de protrombina elevado, creatinina elevada e proteinúria. Tomografia computadorizada (TC) ou ressonância nuclear magnética (RNM) do fígado mostrando infiltrações gordurosas. Biópsia do fígado com infiltração gordurosa, mas raramente necessária para estabelecer o diagnóstico.
Pápulas e placas urticariformes pruriginosas da gravidez (PUPP)	<ul style="list-style-type: none"> Apresenta-se caracteristicamente com pápulas pruriginosas. É possível que a diferenciação clínica seja difícil, uma vez que o prurido pode ocasionar a presença de erupção cutânea nas mulheres com CIG. 	<ul style="list-style-type: none"> Diagnóstico clínico.

Crítérios de diagnóstico

Gravidade clínica[3]

Doença leve: ácidos biliares elevados, >11 micromoles/L e <40 micromoles/L

Doença grave: ácidos biliares elevados, >40 micromoles/L, coagulopatia.

Abordagem passo a passo do tratamento

A única cura definitiva é dar à luz o bebê.^{2[B]Evidence} A abordagem geral de tratamento pode ser dividida em vigilância fetal e redução do prurido materno, seguido pela decisão quanto ao momento do parto. A terapia de primeira linha envolve a redução do prurido, efetuando a homeostase do ácido biliar. Nos casos mais leves, conduta expectante com vigilância fetal pode ser o mais indicado. Apesar da percepção histórica de que não há uma correlação entre os testes da função hepática e o grau de desfecho obstétrico adverso, os ácidos biliares séricos podem ser utilizados para dividir a colestase intra-hepática gestacional (CIG) em 2 categorias.^[3] Pacientes com ácidos biliares <40 mmol/L são consideradas como tendo um quadro clínico leve enquanto que aquelas com ácidos biliares >40 mmol/L, uma doença grave. Geralmente, a farmacoterapia é instituída quando os ácidos biliares forem >40 micromoles/L ou se os sintomas forem problemáticos nas gestantes abaixo de 37 semanas (pré-termo). O valor de 40 mmol/L usado para definir a gravidade é, na verdade, o nível em jejum.^[3] O nível de ácidos biliares eleva-se nos horários pós-prandiais e, por isso, os níveis fora do jejum deverão ser >40 mmol/L para que se possa caracterizar como doença grave.

Vigilância fetal

Ela pode incluir perfis biofísicos semanais ou testes não estressantes duas vezes por semana nas pacientes com a doença grave ou naquelas em que a gravidade da doença ainda não foi determinada. Pode-se realizar uma ultrassonografia para avaliar o crescimento fetal e o volume do líquido amniótico nas pacientes com a doença grave. Se for identificada restrição do crescimento intrauterino (RCIU), é necessário realizar uma ultrassonografia com Doppler para avaliar a função e a reserva placentárias. Infelizmente, não existem ensaios clínicos randomizados e controlados documentando uma modalidade de vigilância fetal em relação à outra. Assim sendo, neste momento não é possível recomendar nenhuma técnica específica. Não se sabe se a vigilância é suficientemente específica para evitar um desfecho gestacional adverso, pois as taxas de mortalidade perinatal de alguns estudos são comparáveis aos valores de toda a população.^[13] Alguns defendem a amniocentese semanal procurando por coloração de mecônio e maturidade pulmonar fetal.^[2]

Doença leve

Nos quadros clínicos leves, a conduta expectante é a apropriada, considerando a ausência de morbidade em pacientes com níveis de ácidos biliares <40 micromoles/L.^[3] ^{3[A]Evidence} Anti-histamínicos e resinas de troca aniônica, como a colestiramina, são usadas como terapias de primeira linha iniciais quando os ácidos biliares são <40 micromoles/L e se deseja o alívio sintomático. Muitas pacientes não tolerarão a colestiramina, pois as doses necessárias para sequestrar os ácidos biliares com efeito significativo causam distensão abdominal, cólicas e constipação consideráveis. Além disso, a eficácia da colestiramina na redução do prurido é mínima. A colestiramina pode exacerbar ou causar a deficiência da vitamina K lipossolúvel e coagulopatia, podendo ser necessária a reposição de vitamina K.

Doença grave

Quando os ácidos biliares são ≥ 40 micromoles/L ou um agravamento substancial dos sintomas maternos está associado a um aumento dos testes da função hepática e ácidos biliares, deve-se receitar betametasona em idades gestacionais <34 semanas para acelerar a maturidade pulmonar fetal e melhorar os desfechos neonatais caso seja necessário um parto prematuro. Idealmente, o parto deve ocorrer a termo (37 semanas), com a maturidade pulmonar documentada. Recomenda-se uma consulta com um especialista em medicina perinatal.

Para as mulheres que ainda não completaram 37 semanas de gestação, a terapia de primeira linha mais eficaz é obtida com o ácido ursodesoxicólico; uma maior redução em ácidos biliares e sintomas ocorre com o ácido ursodesoxicólico em comparação com a dexametasona.[22] 4[B]Evidence Demonstrou-se que o ácido ursodesoxicólico também resulta em melhora significativa do prurido e da função hepática.[25] [26] Se usado junto com resinas de troca aniônica como a colestiramina, deve-se alternar o uso do ácido ursodesoxicólico, em vez de administrar os 2 agentes juntos. A dexametasona oral é útil como adjuvante ao ácido ursodesoxicólico, uma vez que ela reduz a estase biliar e proporciona alívio da coceira. Ela pode ser dada adicionalmente à betametasona (indicada para o amadurecimento do pulmão fetal) e vice-versa. Outros agentes podem incluir goma guar e fenobarbital, menos preferidos que o ácido ursodesoxicólico e a dexametasona.

Também se pode prescrever às pacientes o uso de anti-histamínicos e/ou resinas de troca aniônica (colestiramina) para o alívio dos sintomas. Muitas pacientes não tolerarão a colestiramina, pois as doses necessárias para sequestrar os ácidos biliares com efeito significativo causam distensão abdominal, cólicas e constipação consideráveis. Além disso, a eficácia da colestiramina na redução do prurido é mínima. A colestiramina pode exacerbar ou causar a deficiência da vitamina K lipossolúvel e coagulopatia, podendo ser necessário fazer uma reposição parenteral de vitamina K.

Parto

Não existem dados suficientes para dar suporte ou refutar a prática popular da indução "precoce" (37 semanas de gestação) do trabalho de parto, utilizada para reduzir os natimortos tardios.[20] Por isso, deve-se tratar o momento do parto e os riscos individualmente para cada caso. A indução do trabalho de parto a termo ou pré-termo com doença grave pode ser usada de forma segura com estado fetal tranquilizador. O parto cesáreo é reservado para os casos com estado fetal não tranquilizador ou nascimento prematuro distante do termo com colo do útero desfavorável, embora raramente necessário. Mesmo que distante do termo, as tentativas de indução são justificadas com estado fetal tranquilizador.

O parto distante do termo é incomum com terapia agressiva e vigilância fetal cuidadosa. Nas pacientes que anteriormente sofreram perda fetal, têm doença grave com agravamento significativo recalcitrante a tratamento ou com um ambiente fetal hostil associado a um estado fetal não tranquilizador, pode ser que o nascimento prematuro seja necessário. A maturidade pulmonar fetal documentada, evidenciada por amniocentese, deve incitar o parto.

O parto resolve a colestase.2[B]Evidence

Outras medidas de suporte

As informações sobre terapias alternativas baseadas em evidências são limitadas. Banhos frios, ventiladores e compressas de gelo foram todos usados para promover o alívio sintomático. Substâncias refrescantes como aloé e iogurte proporcionam um alívio transitório; hidratantes de pele, umidificadores e roupas leves e soltas melhoram o conforto físico materno. A hidratação é importante para auxiliar a depuração de sais ácidos. Banhos/creme de aveia e cremes tópicos com corticosteroides ou anti-histamínicos podem proporcionar algum alívio.

Visão geral do tratamento

Por favor, atente-se que fórmulas, rotas e doses podem se diferenciar de acordo com nomes de medicamentos e marcas, formulários de medicamentos ou localizações. Recomendações de tratamentos são específicas para grupos de pacientes. [Ver aviso legal](#)

Agudo		(resumo)
doença leve sintomática (ácidos biliares <40 micromoles/L)		
	1a	anti-histamínicos
	adjunto	colestiramina + vitamina K
	adjunto	ácido ursodesoxicólico
	adjunto	medidas de suporte
doença grave (ácidos biliares ≥40 micromoles/L) + idade gestacional <37 semanas		
	1a	agentes com ação na bile
	adjunto	vigilância fetal
	adjunto	dexametasona oral
	adjunto	betametasona intramuscular
	adjunto	medidas de suporte
	adjunto	anti-histamínicos
	adjunto	colestiramina + vitamina K
	2a	parto cesáreo ou indução de parto
doença grave (ácidos biliares ≥40 micromoles/L) + idade gestacional ≥37 semanas		
	1a	parto cesáreo ou indução de parto

Opções de tratamento

Por favor, atente-se que fórmulas, rotas e doses podem se diferenciar de acordo com nomes de medicamentos e marcas, formulários de medicamentos ou localizações. Recomendações de tratamentos são específicas para grupos de pacientes. [Ver aviso legal](#)

Agudo

doença leve sintomática (ácidos biliares <40 micromoles/L)

1a anti-histamínicos

Opções primárias

» **difenidramina**: 25-50 mg por via oral a cada 4-6 horas quando necessário, máximo de 300 mg/dia

OU

» **hidroxizina**: 25 mg por via oral a cada 6-8 horas quando necessário, máximo de 100 mg/dia

» O objetivo do tratamento materno é a redução do prurido. Embora a conduta expectante seja uma opção, muitas pacientes se sentirão suficientemente desconfortáveis, para justificar o uso de farmacoterapia.

» Os anti-histamínicos fornecem um certo alívio. No entanto, de um modo geral, seu valor é limitado e a maioria das pacientes necessitará de outros tratamentos de primeira ou segunda linha. Eles poderão ser iniciados com base no exame clínico e na história, mas podem ter efeito sedativo, o que limita a sua utilidade. Eles são mais úteis nos estágios iniciais da doença, quando predominam os sintomas noturnos.

adjunto colestiramina + vitamina K

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **colestiramina**: 4-16 g/dia por via oral administrados em 2-4 doses fracionadas

-e-
» **fitomenadiona (vitamina K1)**: 10 mg por via oral/intramuscular em dose única, consulte um especialista para obter mais orientações sobre a posologia

» A colestiramina, uma resina de troca aniônica que interrompe a circulação êntero-hepática e a reabsorção dos ácidos biliares, é fornecida em pó e precisa ser misturada. Esse fato pode

Agudo

dificultar a sua ingestão. O seu efeito é tardio e pode ser que o alívio substancial seja sentido somente após 2 semanas de terapia. Além de distensão abdominal, constipação e cólicas, o efeito colateral mais importante é a má absorção das vitaminas lipossolúveis.

» A vitamina K (como fitomenadiona) é usada como terapia adjuvante somente quando se usa a colestiramina, associada a depleção de vitaminas lipossolúveis. Deve ser iniciada se ocorrer o prolongamento do tempo de protrombina.

adjunto ácido ursodesoxicólico

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **ácido ursodesoxicólico**: 14-16 mg/kg/dia por via oral administrados em 2-4 doses fracionadas

» O ácido ursodesoxicólico também pode ser usado. Ele compete com outros ácidos biliares citotóxicos e melhora tanto o prurido quanto a função hepática materna. Como se trata de um ácido biliar hidrófilo de ocorrência natural, ele também reverte anormalidades do transporte de ácidos biliares através da placenta e melhora o transporte dos ácidos biliares do compartimento fetal para o materno através do tecido trofoblástico.

adjunto medidas de suporte

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

» O uso tópico de loções ou cremes anti-histamínicos pode proporcionar um certo alívio quando mãos, pés ou outras áreas localizadas são as mais sintomáticas. No entanto, apresentam um efeito limitado quando o prurido está no corpo inteiro.

» Roupas apertadas tendem a exacerbar o prurido; roupas soltas e de algodão fresquinho são mais confortáveis para a maioria das pacientes.

» Foi demonstrado que extratos de cardo-mariano e dente-de-leão melhoram a função hepática bem como a circulação entero-hepática.

» Embora de uso seguro, a sua eficácia ainda não foi analisada cientificamente, limitando o seu uso.

Agudo

doença grave (ácidos biliares ≥ 40 micromoles/L) + idade gestacional < 37 semanas

1a agentes com ação na bile

Opções primárias

» **ácido ursodesoxicólico**: 14-16 mg/kg/dia por via oral administrados em 2-4 doses fracionadas

Opções secundárias

» **fenobarbital**: 30-90 mg por via oral uma vez ao dia ao deitar

OU

» **goma guar**

» O ácido ursodesoxicólico compete com outros ácidos biliares citotóxicos e melhora tanto o prurido quando a função hepática materna. Como se trata de um ácido biliar hidrófilo de ocorrência natural, ele também reverte anormalidades do transporte de ácidos biliares através da placenta e melhora o transporte dos ácidos biliares do compartimento fetal para o materno através do tecido trofoblástico. Esta deve ser a terapia de primeira linha para todas as pacientes com doença grave.^[18]
4[B]Evidence

» O fenobarbital induz as enzimas microssomais hepáticas e melhora o fluxo biliar. Ele não altera os níveis de ácido biliar e pode demorar mais que 1 semana para fazer efeito. A sedação limita o seu uso. Não pode ser usado nas 2 horas seguintes à ingestão da colestiramina.

» A goma guar aumenta a perda de sais biliares pelas fezes e melhora o prurido além de estabilizar a produção de ácido biliar.

adjunto **vigilância fetal**

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

» Ela deve incluir perfis biofísicos semanais ou testes sem estresse duas vezes por semana nas pacientes com a doença grave ou naquelas em que a gravidade da doença ainda não foi determinada. A ultrassonografia deve ser realizada para avaliar o crescimento fetal e o volume do líquido amniótico. Se for identificada restrição do crescimento intrauterino (RCIU), é necessário realizar uma ultrassonografia

Agudo

adjunto

com Doppler para avaliar a função e a reserva placentárias.

dexametasona oral

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **dexametasona:** consultar um especialista para obter mais orientações sobre a posologia

» A dexametasona suprime a síntese de estrogênio. E com isso, a dexametasona alivia o prurido, melhora a função hepática e a depuração dos ácidos biliares.

» Recomenda-se o seu uso adjuvante ao ácido ursodesoxicólico, como parte da terapia de primeira linha.

» Se a idade gestacional das pacientes for inferior a 34 semanas, elas também devem receber betametasona intramuscular para acelerar a maturidade pulmonar do feto.

» Nas pacientes com diabetes gestacional ou pré-gestacional, poderá ser necessário um ajuste temporário das terapias medicamentosas do diabetes.

adjunto

betametasona intramuscular

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **betametasona:** 12 mg por via intramuscular a cada 24 horas por 2 doses

» Administrada em todas as pacientes com doença grave e idade gestacional <34 semanas para acelerar a maturidade pulmonar do feto e melhorar os desfechos neonatais (redução no risco da síndrome do desconforto respiratório), caso um parto prematuro venha a ser necessário.

» Como na doença leve sem progressão raramente é necessário realizar o parto antes de 37 semanas, não é preciso administrar os corticosteroides para acelerar a maturidade do pulmão fetal;^[3] no entanto, sua administração é aceitável para pacientes que também estão recebendo dexametasona oral como adjuvante ao ácido ursodesoxicólico para o alívio sintomático.

Agudo

» Nas pacientes com diabetes gestacional ou pré-gestacional, poderá ser necessário um ajuste temporário das terapias medicamentosas do diabetes.

adjunto **medidas de suporte**

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

» Os cremes e emolientes tópicos são pouco usados ou ineficazes, uma vez que a doença grave foi diagnosticada.

» Roupas soltas, leves e não abrasivas podem ajudar algumas pacientes a se sentirem mais confortáveis.

adjunto **anti-histamínicos**

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **difenidramina**: 25-50 mg por via oral a cada 4-6 horas quando necessário, máximo de 300 mg/dia

OU

» **hidroxizina**: 25 mg por via oral a cada 6-8 horas quando necessário, máximo de 100 mg/dia

» Os anti-histamínicos fornecem um certo alívio. No entanto, de um modo geral, seu valor é limitado e a maioria das pacientes necessitará de outros tratamentos de primeira ou segunda linha.

adjunto **colestiramina + vitamina K**

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **colestiramina**: 4-16 g/dia por via oral administrados em 2-4 doses fracionadas

-e-

» **fitomenadiona (vitamina K1)**: 10 mg por via oral/intramuscular em dose única, consulte um especialista para obter mais orientações sobre a posologia

» A colestiramina, uma resina de troca aniônica que interrompe a circulação êntero-hepática e a reabsorção dos ácidos biliares, também pode ser administrada, caso já não esteja sendo.

Agudo

2a

» A vitamina K (como fitomenadiona) é administrada àquelas pacientes que estão recebendo colestiramina como um quelante dos sais biliares e que apresentam um prolongamento do tempo de protrombina.

parto cesáreo ou indução de parto

» Existe um risco elevado de nascimento pré-termo e morte fetal intrauterina nas pacientes com colestase intra-hepática gestacional. Quase metade terá mecônio e até 25%, desenvolverá um estado fetal não tranquilizador no trabalho de parto. A mortalidade perinatal geral está entre 3% e 20%.^[27]

» Os ácidos biliares podem induzir o comprometimento dos cardiomiócitos e espasmo arterial, causando um estado fetal não tranquilizador. Como a morte fetal súbita pode ocorrer tardiamente na gestação, recomenda-se realizar o parto quando existir um padrão de frequência cardíaca fetal não tranquilizador ou um perfil biofísico com escore ≤ 4 . Como os níveis de ácido biliar e testes de função hepática nem sempre estão correlacionados com a incidência da morte fetal, o parto é recomendado no caso de pulmão fetal com maturidade documentada em qualquer idade gestacional ou quando for identificado um estado fetal não tranquilizador.

» Nos casos em que o estado fetal é tranquilizador, mas com terapia sem sucesso ou com maturidade pulmonar documentada, a indução do trabalho de parto é apropriada. Nos casos em que o estado for não tranquilizador, recomenda-se o parto cesáreo.

doença grave (ácidos biliares ≥ 40 micromoles/L) + idade gestacional ≥ 37 semanas

1a

parto cesáreo ou indução de parto

» O parto a termo é recomendado para todas as pacientes com colestase intra-hepática, considerando a possibilidade de morte fetal, a qual pode não apresentar nenhuma correlação com os graus de prurido ou de anormalidades hepáticas.^[28]

» O parto resolve a colestase.^{2[B]Evidence}

» Nos casos com estado fetal tranquilizador, a indução do trabalho de parto é apropriada. Nos casos em que o estado for não tranquilizador, recomenda-se o parto cesáreo.

Novidades

Plasmaférese

A plasmaférese tem a capacidade de eliminar os ácidos biliares da circulação e, portanto, o potencial de prolongar a gestação nas mulheres gravemente afetadas. Não está disponível no momento para o tratamento; somente relatos de casos foram publicados. Um ensaio randomizado, comparando o ácido ursodesoxicólico com a plasmaférese mostrou que esta última não parece ser útil, considerando o baixo risco de morte fetal com os protocolos atuais.

S-adenosilmetionina

Este componente reverte o comprometimento da secreção de bile induzido pelo estrogênio. Um pequeno estudo sugere que a terapia combinada com o ácido ursodesoxicólico pode ser melhor que ambos os tratamentos separadamente.[29] No entanto, um estudo comparativo, prospectivo e randomizado do ácido ursodesoxicólico (750 mg por dia) e a S-adenosil-L-metionina (1000 mg por dia por via intravenosa) em 78 pacientes com colestase intra-hepática gestacional sugeriu que ambos os esquemas melhoram o prurido. No entanto, a terapia combinada não teve nenhum efeito adicional no prurido quando comparada com a monoterapia com o ácido ursodesoxicólico.[30]

Recomendações

Monitoramento

A vigilância fetal pode incluir perfis biofísicos semanais ou testes não estressantes duas vezes por semana nas pacientes com a doença grave ou naquelas em que a gravidade da doença ainda não foi determinada. Pode-se realizar uma ultrassonografia para avaliar o crescimento fetal e o volume do líquido amniótico nas pacientes com a doença grave. Se for identificada restrição do crescimento intrauterino (RCIU), é necessário realizar uma ultrassonografia com Doppler para avaliar a função e a reserva placentárias. Infelizmente, não existem ensaios clínicos randomizados e controlados documentando qualquer benefício de uma modalidade de vigilância fetal em relação à outra. Assim sendo, neste momento não é possível recomendar nenhuma técnica específica. Não se sabe se a vigilância é suficientemente específica para prevenir desfechos gestacionais adversos. Alguns defendem a amniocentese semanal procurando por coloração de mecônio e maturidade pulmonar fetal.^[2] Testes da função hepática seriados, perfil de coagulação, ácidos biliares e atenção cuidadosa quanto ao agravamento dos sintomas são fatores usados para avaliar um agravamento da doença.

Instruções ao paciente

Recomenda-se que as pacientes:

- Informem o médico se ocorrer prurido na gestação
- Prestem atenção à atividade fetal e informem o médico caso essa atividade seja menor que a habitual ou menor que 6 a 10 movimentos nas 2 horas após o café da manhã e o jantar
- Vistam roupas amplas e leves e ingiram pelo menos 1.5 L de água fria diariamente.

Complicações

Complicações	Período de execução	Probabilidade
síndrome do desconforto respiratório em recém-nascidos prematuros	curto prazo	baixa
Ocorre por causa de níveis insuficientes de surfactante em recém-nascidos prematuros. Recomenda-se a administração de esteroides intramusculares às mulheres com um período <34 semanas de gestação para acelerar a maturidade pulmonar do feto e melhorar os desfechos neonatais, caso um parto prematuro venha a ser necessário.		
deficiência de vitamina K	variável	média
A disfunção hepática causa uma depleção da vitamina K lipossolúvel a qual, por sua vez, ocasiona uma depleção dos fatores de coagulação que dependem da vitamina K e, consequentemente, um aumento do tempo de protrombina. Deve-se administrar uma terapia de vitamina K. Descontinuar a colestiramina e adicionar o ácido ursodesoxicólico, caso já não esteja incluído no medicamento.		
parto prematuro	variável	baixa
Os ácidos biliares precipitam o trabalho de parto prematuro e o parto por efeito direto sobre os músculos uterinos. Os ácidos biliares reduzem o limite mínimo da resposta à oxitocina.		

Complicações	Período de execução	Probabilidade
morte fetal intrauterina	variável	baixa
Podem resultar um vasoespasmo agudo ou anóxia. No entanto, isso raramente ocorre antes de 37 semanas de gestação.		

Prognóstico

Doença leve

O prognóstico é excelente. A maioria das pacientes consegue chegar a um parto a termo e, em geral, a doença resolve-se completamente em 24 a 48 horas. Se ela se prolongar por um período >1 semana, a paciente deve ser avaliada para verificar se há placenta retida. A recorrência é esperada em futuras gestações ou no caso de uso de contraceptivos orais. Todas as pacientes devem ser avaliadas para hepatite C, caso ainda não o tenham sido. Embora a morbidade possa estar presente em casos leves, ela é rara e nenhuma estratégia para evitar desfechos fetais adversos foi identificada.

Doença grave

A maioria das pacientes atinge uma idade gestacional de 37 a 38 semanas, uma vez que a morte ou comprometimento fetal é rara antes de chegar a termo. Menos que 10% delas necessitará de parto prematuro.

Diretrizes de diagnóstico

Europa

EASL clinical practice guidelines: management of cholestatic liver diseases

Publicado por: European Association for the Study of the Liver

Última publicação em:
2009

América do Norte

Liver disease and pregnancy

Publicado por: American Journal of Gastroenterology

Última publicação em:
2016

Diretrizes de tratamento

Europa

Obstetric cholestasis

Publicado por: Royal College of Obstetricians and Gynaecologists

Última publicação em:
2011

EASL clinical practice guidelines: management of cholestatic liver diseases

Publicado por: European Association for the Study of the Liver

Última publicação em:
2009

América do Norte

Liver disease and pregnancy

Publicado por: American Journal of Gastroenterology

Última publicação em:
2016

Nível de evidência

1. Eventos obstétricos adversos: evidências de baixa qualidade relataram incidência mais alta de síndrome do desconforto respiratório em neonatos cujas mães sofriam de colestase intra-hepática gestacional.[\[2\]](#)

Nível de evidência C: Estudos observacionais (coorte) de baixa qualidade ou estudos clínicos randomizados e controlados (ECRCs) de <200 participantes com falhas metodológicas.

2. Resolução e parto: evidências de qualidade moderada demonstraram que a colestase se resolve logo após o parto. A maioria das pacientes apresentará recidiva se o parto não ocorrer.[\[1\]](#) [\[3\]](#) [\[5\]](#) [\[2\]](#) [\[8\]](#) [\[11\]](#) [\[17\]](#) [\[21\]](#) [\[22\]](#) [\[23\]](#)

Nível de evidência B: Estudos clínicos randomizados e controlados (ECRCs) de <200 participantes, ECRCs de >200 participantes com falhas metodológicas, revisões sistemáticas (RSs) com falhas metodológicas ou estudos observacionais (coorte) de boa qualidade.

3. Morte fetal intrauterina: evidências de alta qualidade revelam um pequeno risco de morte fetal intrauterina nas pacientes com ácidos biliares <40 micromoles/L. Nessas pacientes, pode-se adotar a conduta expectante com segurança.[\[3\]](#) [\[24\]](#)

Nível de evidência A: Revisões sistemáticas (RSs) ou estudos clínicos randomizados e controlados (ECRCs) de >200 participantes.

4. Melhora dos sintomas e redução do ácido biliar: evidências de excelente qualidade demonstraram que o ácido ursodesoxicólico é mais eficaz na melhora dos sintomas e na redução do ácido biliar em comparação com a dexametasona.[\[22\]](#)

Nível de evidência B: Estudos clínicos randomizados e controlados (ECRCs) de <200 participantes, ECRCs de >200 participantes com falhas metodológicas, revisões sistemáticas (RSs) com falhas metodológicas ou estudos observacionais (coorte) de boa qualidade.

Artigos principais

- Eloranta ML, Hakli T, Hiltunen M, et al. Association of single nucleotide polymorphisms of the bile salt export pump gene with intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Scand J Gastroenterol*. 2003 Jun;38(6):648-52.
- Dixon PH, Weerasekera N, Linton KJ, et al. Heterozygous MDR3 missense mutation associated with intrahepatic cholestasis of pregnancy: evidence for a defect in protein trafficking. *Hum Mol Genet*. 2000 May 1;9(8):1209-17. [Texto completo](#)
- European Association for the Study of the Liver. Clinical practice guidelines: management of cholestatic liver diseases. *J Hepatol*. 2009 Aug;51(2):237-67. [Texto completo](#)
- Glantz A, Marschall HU, Lammert F, et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: a randomized controlled trial comparing dexamethasone and ursodeoxycholic acid. *Hepatology*. 2005;42:1399-1405. [Texto completo](#)
- Bacq Y, Sentilhes L, Reyes HB, et al. Efficacy of ursodeoxycholic acid in treating intrahepatic cholestasis of pregnancy: a meta-analysis. *Gastroenterology*. 2012 Dec;143(6):1492-501.
- Fisk NM, Bye WB, Storey GN. Maternal features of obstetric cholestasis: 20 years experience at King George V Hospital. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 1988 Aug;28(3):172-6.
- Heinonen S, Kirkinen P. Pregnancy outcome with intrahepatic cholestasis. *Obstet Gynecol*. 1999 Aug;94(2):189-93.

Referências

1. Lammert F, Marschall HU, Glantz A, et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: molecular pathogenesis, diagnosis and management. *J Hepatol*. 2003;33:1012-1021.
2. Kenyon AP, Piercy CN, Girling J, et al. Obstetric cholestasis, outcome with active management: a series of 70 cases. *BJOG*. 2002;109:282-288.
3. Glantz A, Marschall HU, Mattsson LA. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: relationships between bile acid levels and fetal complication rates. *Hepatology*. 2004 Aug;40(2):467-74.
4. Royal College of Obstetrics and Gynaecologists. Obstetric cholestasis. Green-top guideline 43. April 2011. [internet publication]. [Texto completo](#)
5. Reyes H, Simon F. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: an estrogen-related disease. *Semin Liver Dis*. 1993 Aug;13(3):289-301.
6. Trauner M, Boyer JL. Bile salt transporters: molecular characterization, function and regulation. *Physiol Rev*. 2003 Apr;83(2):633-71. [Texto completo](#)

7. Rosmorduc O, Hermelin B, Boelle PY, et al. ABCB4 gene mutation-associated cholelithiasis in adults. *Gastroenterology*. 2003 Aug;125(2):452-9.
8. Milkiewicz P, Gallagher R, Chambers J, et al. Obstetric cholestasis with elevated gamma glutamyl transpeptidase: incidence, presentation and treatment. *J Gastroenterol Hepatol*. 2003 Nov;18(11):1283-6.
9. Eloranta ML, Hakli T, Hiltunen M, et al. Association of single nucleotide polymorphisms of the bile salt export pump gene with intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Scand J Gastroenterol*. 2003 Jun;38(6):648-52.
10. Savander M, Ropponen A, Avela K, et al. Genetic evidence of heterogeneity in intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Gut*. 2003 Jul;52(7):1025-9. [Texto completo](#)
11. Kroumpouzou G, Cohen LM. Specific dermatoses of pregnancy: an evidence-based systematic review. *Am J Obstet Gynecol*. 2003 Apr;188(4):1083-92.
12. Dixon PH, Weerasekera N, Linton KJ, et al. Heterozygous MDR3 missense mutation associated with intrahepatic cholestasis of pregnancy: evidence for a defect in protein trafficking. *Hum Mol Genet*. 2000 May 1;9(8):1209-17. [Texto completo](#)
13. European Association for the Study of the Liver. Clinical practice guidelines: management of cholestatic liver diseases. *J Hepatol*. 2009 Aug;51(2):237-67. [Texto completo](#)
14. Howard PJ, Murphy GM. Bile acid stress in mother and baby unit. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2003;15:317-321.
15. Germain AM, Kato S, Carvajal JA, et al. Bile acids increase response and expression of human myometrial oxytocin receptor. *Am J Obstet Gynecol*. 2003;189:577-582.
16. Monte MJ, Villanueva GR, Macias RI, et al. Effect of maternal obstructive cholestasis during pregnancy on the biliary transport of horseradish peroxidase in the rat offspring. *Clin Sci (Lond)*. 2003;105:347-353. [Texto completo](#)
17. Reyes H, Sjoval J. Bile acids and progesterone metabolites in intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Ann Med*. 2000;32:94-106.
18. Serrano MA, Macias RI, Vallejo M, et al. Effect of ursodeoxycholic acid on the impairment induced by maternal cholestasis in the rat placenta-maternal liver tandem excretory pathway. *J Pharmacol Exp Ther*. 2003;305:515-524. [Texto completo](#)
19. Mottino AD, Veggi LM, Wood M, et al. Biliary secretion of glutathione in estradiol 17beta-D-glucuronide-induced cholestasis. *J Pharmacol Exp Ther*. 2003;307:306-313. [Texto completo](#)
20. Saleh MM, Abdo KR. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: review of the literature and evaluation of current evidence. *J Womens Health (Larchmt)*. 2007 Jul-Aug;16(6):833-41.
21. Lopez J, Glasinovic JC, Marinovic I, et al. Clinical and laboratory characterization in 100 cases of pregnancy cholestasis. *Rev Chil Obstet Ginecol*. 1982;47(4):215-21.

22. Glantz A, Marschall HU, Lammert F, et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: a randomized controlled trial comparing dexamethasone and ursodeoxycholic acid. *Hepatology*. 2005;42:1399-1405. [Texto completo](#)
23. Locatelli A, Roncaglia N, Arreghini A, et al. Hepatitis C virus infection is associated with a higher incidence of cholestasis in pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol*. 1999;106:498-500.
24. Warren JE, Blaylock RC, Silver RM. Plasmapheresis for the treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy refractory to medical treatment. *Am J Obstet Gynecol*. 2005;192:2088-2089.
25. Palma J, Reyes H, Ribalta J, et al. Ursodeoxycholic acid in treatment of cholestasis of pregnancy: a randomized, double blinded study controlled with placebo. *J Hepatol*. 1997 Dec;27(6):1022-8.
26. Bacq Y, Sentilhes L, Reyes HB, et al. Efficacy of ursodeoxycholic acid in treating intrahepatic cholestasis of pregnancy: a meta-analysis. *Gastroenterology*. 2012 Dec;143(6):1492-501.
27. Fisk NM, Bye WB, Storey GN. Maternal features of obstetric cholestasis: 20 years experience at King George V Hospital. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 1988 Aug;28(3):172-6.
28. Heinonen S, Kirkinen P. Pregnancy outcome with intrahepatic cholestasis. *Obstet Gynecol*. 1999 Aug;94(2):189-93.
29. Nicastri PL, Diaferia A, Tartagni M, et al. A randomized placebo-controlled trial of ursodeoxycholic acid and S-adenosylmethionine in the treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol*. 1998 Nov;105(11):1205-7.
30. Binser T, Salaj P, Zima T, et al. Randomized prospective comparative study of ursodeoxycholic acid and S-adenosyl-L-methionine in the treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy. *J Perinat Med*. 2006;34(5):383-91.

Aviso legal

Este conteúdo destinase a médicos que não estão nos Estados Unidos e no Canadá. O BMJ Publishing Group Ltd. ("BMJ Group") procura certificarse de que as informações fornecidas sejam precisas e estejam atualizadas; no entanto, não fornece garantias nesse sentido, tampouco seus licenciantes, que fornecem determinadas informações vinculadas ao seu conteúdo ou acessíveis de outra forma. O BMJ Group não defende nem endossa o uso de qualquer tratamento ou medicamento aqui mencionado, nem realiza o diagnóstico de pacientes. Os médicos devem utilizar seu próprio julgamento profissional ao utilizar as informações aqui contidas, não devendo considerálas substitutas, ao abordar seus pacientes.

As informações aqui contidas não contemplam todos os métodos de diagnóstico, tratamento, acompanhamento e medicação, nem possíveis contraindicações ou efeitos colaterais. Além disso, com o surgimento de novos dados, tais padrões e práticas da medicina sofrem alterações; portanto, é necessário consultar diferentes fontes. É altamente recomendável que os usuários confirmem, por conta própria, o diagnóstico, os tratamentos e o acompanhamento especificado e verifiquem se são adequados para o paciente na respectiva região. Além disso, é necessário examinar a bula que acompanha cada medicamento prescrito, a fim de verificar as condições de uso e identificar alterações na posologia ou contraindicações, em especial se o agente a ser administrado for novo, raramente utilizado ou tiver alcance terapêutico limitado. Devese verificar se, na sua região, os medicamentos mencionados são licenciados para o uso especificado e nas doses determinadas. Essas informações são fornecidas "no estado em que se encontram" e, na forma da lei, o BMJ Group e seus licenciantes não assumem qualquer responsabilidade por nenhum aspecto da assistência médica administrada com o auxílio dessas informações, tampouco por qualquer outro uso destas. Estas informações foram traduzidas e adaptadas com base no conteúdo original produzido pelo BMJ no idioma inglês. O conteúdo traduzido é fornecido tal como se encontra na versão original em inglês. A precisão ou confiabilidade da tradução não é garantida nem está implícita. O BMJ não se responsabiliza por erros e omissões provenientes da tradução e da adaptação, ou de qualquer outra forma, e na máxima extensão permitida por lei, o BMJ não deve incorrer em nenhuma responsabilidade, incluindo, mas sem limitação, a responsabilidade por danos provenientes do conteúdo traduzido.

NOTA DE INTERPRETAÇÃO: Os numerais no conteúdo traduzido são exibidos de acordo com a configuração padrão para separadores numéricos no idioma inglês original: por exemplo, os números de 4 dígitos não incluem vírgula nem ponto decimal; números de 5 ou mais dígitos incluem vírgulas; e números menores que a unidade são representados com pontos decimais. Consulte a tabela explicativa na Tab 1. O BMJ não aceita ser responsabilizado pela interpretação incorreta de números em conformidade com esse padrão especificado para separadores numéricos. Esta abordagem está em conformidade com a orientação do Serviço Internacional de Pesos e Medidas (International Bureau of Weights and Measures) (resolução de 2003)

<http://www1.bipm.org/jsp/en/ViewCGPMResolution.jsp>

Estilo do BMJ Best Practice	
Numerais de 5 dígitos	10,000
Numerais de 4 dígitos	1000
Numerais < 1	0.25

Tabela 1 Estilo do BMJ Best Practice no que diz respeito a numerais

O BMJ pode atualizar o conteúdo traduzido de tempos em tempos de maneira a refletir as atualizações feitas nas versões originais no idioma inglês em que o conteúdo traduzido se baseia. É natural que a versão em português apresente eventuais atrasos em relação à versão em inglês enquanto o conteúdo traduzido não for atualizado. A duração desses atrasos pode variar.

Veja os [termos e condições do website](#).

Contacte-nos

+ 44 (0) 207 111 1105

support@bmj.com

BMJ

BMA House

Tavistock Square

London

WC1H 9JR

UK

BMJ Best Practice

Colaboradores:

// Autores:

Robert H. Debbs, DO, FACOOG

Associate Professor of Obstetrics and Gynecology
Division of Maternal Fetal Medicine, University of Pennsylvania School of Medicine, Director, Pennsylvania Hospital Maternal Fetal Medicine Network, Philadelphia, PA
DIVULGAÇÕES: RHD declares that he has no competing interests.

// Reconhecimentos:

Dr Robert H. Debbs would like to gratefully acknowledge Dr Derek Jurus, a previous contributor to this monograph. DJ declares that he has no competing interests.

// Colegas revisores:

Frank Lammert, MD

Director
Department of Internal Medicine II, Professor Internal Medicine, Saarland University Hospital, Homburg, Germany
DIVULGAÇÕES: FL declares that he has no competing interests.

Ron Librizzi, DO, FACOOG

Director
Maternal Fetal Medicine, Virtua Health System, Associate Professor of Obstetrics and Gynecology, Thomas Jefferson University School of Medicine, Philadelphia, PA
DIVULGAÇÕES: RL declares that he has no competing interests.

Vincenzo Berghella, MD, FACOG

Director
Maternal Fetal Medicine, Professor, Obstetrics and Gynecology, Thomas Jefferson University School of Medicine, Philadelphia, PA
DIVULGAÇÕES: VB declares that he has no competing interests.