



FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE D
COIMBRA

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

CATARINA MANATA RODRIGUES

Colestase gravídica – abordagem diagnóstica e terapêutica

ARTIGO DE REVISÃO

ÁREA CIENTÍFICA DE FISIOPATOLOGIA

Trabalho realizado sob a orientação de:

DOUTORA ANA LUÍSA FIALHO AMARAL DE AREIA

PROFESSORA DOUTORA ANABELA MOTA PINTO

Novembro 2021

Índice

1.	Resumo.....	1
2.	Abstract.....	2
3.	Abreviaturas, Acrónimos e Siglas.....	3
4.	Introdução.....	5
5.	Metodologia	6
6.	Discussão	7
6.1	Contexto epidemiológico	7
6.2	Etiopatogenia.....	7
6.2.1	Fatores Genéticos	9
6.2.2	Fatores Hormonais	12
6.2.3	Fatores Ambientais.....	13
6.3	Abordagem diagnóstica	14
6.4	Complicações fetais e maternas	18
6.5	Orientação clínica e terapêutica	20
6.5.1	Vigilância da gravidez.....	24
6.5.2	Parto.....	25
6.6	Prognóstico materno e do recém-nascido.....	25
7.	Conclusão.....	27
8.	Agradecimentos	28
9.	Bibliografia	29

1. Resumo

A colestase gravídica é a doença hepática mais comum relacionada com a gravidez. Geralmente, manifesta-se no final do segundo ou no início do terceiro trimestre, e resolve espontaneamente com o término da gravidez. Caracteriza-se essencialmente pelo prurido e elevação dos níveis de ácidos biliares séricos maternos, ainda que possam surgir outras manifestações clínicas e laboratoriais.

A sua etiopatogenia ainda não está completamente estabelecida. Porém, as alterações hormonais características da gravidez, juntamente com alguns fatores ambientais, numa grávida geneticamente predisposta, parecem ser a base para o desenvolvimento da colestase gravídica.

Um diagnóstico preciso e atempado é crucial na colestase gravídica, já que esta se associa a um aumento do risco de eventos perinatais adversos, destacando-se, pela sua maior frequência, a prematuridade iatrogénica ou espontânea, presença de mecónio no líquido amniótico, síndrome de dificuldade respiratória e morte fetal intrauterina. Apesar da suspeição diagnóstica da colestase gravídica se basear na sintomatologia e bioquímica maternas supracitadas, não existe concordância acerca dos critérios de diagnóstico desta patologia.

A abordagem terapêutica da colestase gravídica visa diminuir os sintomas e os níveis de ácidos biliares maternos, bem como prevenir as complicações fetais. O ácido ursodesoxicólico é o fármaco mais utilizado para o tratamento desta doença, ainda que os resultados quanto à sua eficácia sejam controversos.

Não existe, atualmente, consenso a nível internacional sobre qual a conduta a adotar em termos de vigilância, idade gestacional ideal para o parto e tratamento nas gravidezes afetadas por colestase gravídica. Desta forma, preconiza-se uma abordagem individual, em função das características de cada paciente, sua respetiva sintomatologia e parâmetros laboratoriais.

Palavras-chave: colestase intra-hepática, gravidez, ácidos biliares séricos totais, complicações na gravidez, ácido ursodesoxicólico

2. Abstract

Cholestasis of pregnancy is the most common pregnancy-related liver disorder. It usually develops in the late second or early third trimester of pregnancy and resolves itself spontaneously with the termination of the pregnancy. It is essentially characterized by pruritus and elevated levels of maternal serum bile acids, although other clinical and laboratory manifestations can arise.

Its etiopathogenesis is not yet completely understood. However, hormonal changes characteristic of pregnancy in conjunction with some environmental factors in a genetically predisposed pregnant woman seem to be the basis for the development of pregnancy cholestasis.

An accurate and timely diagnosis is crucial in this disease, as it is associated with an increased risk of adverse perinatal events, namely iatrogenic or spontaneous prematurity, presence of meconium stained amniotic fluid, respiratory distress syndrome and intrauterine fetal death. Even though the diagnosis of cholestasis of pregnancy is based on the above-mentioned maternal symptoms and altered biochemical parameters, there is no agreement on the diagnostic criteria for this pathology.

The therapeutic aims to reduce maternal symptoms and bile acid levels, as well as prevent fetal complications. Ursodeoxycholic acid is the most used drug for the treatment of this disease, though the results regarding its effectiveness are controversial.

There is currently no international consensus on what to do in terms of antepartum management, timing of delivery and treatment of pregnancies affected by cholestasis. Thus, an individual approach is recommended, depending on the characteristics of each patient, their respective symptoms and laboratory parameters.

Keywords: intrahepatic cholestasis, pregnancy, total serum bile acids, pregnancy complications, ursodeoxycholic acid

3. Abreviaturas, Acrónimos e Siglas

ABCB4	ATP binding cassette subfamily B member 4
ABCB11	ATP binding cassette subfamily B member 11
ALT	Alanina aminotransferase
ANO8	Anoctamin-8
AST	Aspartato aminotransferase
ATP8B1	ATPase phospholipid transporting 8 B1
BSEP	Bomba exportadora de sais biliares
CG	Colestase gravídica
CpG	Cytosines followed by guanine residues
DNA	Deoxyribonucleic acid
E2	17 β -estradiol
ERα	Recetor de estrogénio α
FXR	Farnesoid X receptor
GABA	Ácido gama- aminobutírico
GABRA2	Gamma-aminobutyric acid type A receptor subunit alfa 2
GGT	Gama glutamil transpeptidase
GPBAR1 / TGR5	G protein-coupled bile acid receptor 1
HDAC3	Histone deacetylase 3
LCA	Ácido litocólico
lncRNAs	RNAs longos não codificantes
MDR2	Multidrug resistance protein 2
MDR3	Multidrug resistance protein 3
MFIU	Morte fetal intrauterina
miRNAs	MicroRNAs
MMP-2	Matrix metalloproteinase 2
MMP-9	Matrix metalloproteinase 9
NOS	Óxido nítrico sintase
NTCP	Sodium taurocholate cotransporting polypeptide
OATP1	Organic anion transporting polypeptide 1
OATP2	Organic anion transporting polypeptide 2

OATP3	Organic anion transporting polypeptide 3
OATP1A2	Organic anion transporting polypeptide 1A2
OATP1B1	Organic anion transporting polypeptide 1B1
OATP1B3	Organic anion transporting polypeptide 1B3
PM5S	Sulfated progesterone metabolite epiallopregnanolone sulfate
PXR	Pregnane X receptor
SAMe	S-adenosil-L-metionina
SNPs	Polimorfismos de nucleotídeo único
TJP2	Tight junction protein 2
TSBAs	Ácidos biliares séricos totais
UCDA	Ácido ursodesoxicólico

4. Introdução

Durante a gravidez, ocorrem inúmeras alterações, quer anatómicas, quer fisiológicas no corpo da mulher. Todos os órgãos e sistemas adaptam o seu funcionamento, com o objetivo de permitir o curso de uma gravidez saudável (1).

O fígado é um dos órgãos que durante a gravidez adapta o seu metabolismo às necessidades do novo ser. O transporte de ácidos biliares é uma das funções hepáticas que sofre alterações, conduzindo a um aumento progressivo dos níveis de ácidos biliares séricos totais (TSBAs). Na maioria das gravidezes, este aumento é moderado, e as concentrações de TSBAs não ultrapassam o limite superior do intervalo de referência. Contudo, algumas grávidas podem apresentar um aumento excessivo dos níveis de ácidos biliares, como consequência da colestase gravídica (1, 2).

A colestase gravídica (CG), também denominada por colestase intra-hepática da gravidez ou colestase obstétrica (3), é uma condição hepática da gravidez que se caracteriza pela presença de prurido e elevação sérica dos ácidos biliares (4, 5), podendo, frequentemente, associar-se a outros sinais e sintomas de disfunção hepática (6).

Por definição, é uma doença limitada à gravidez e ao período peri-parto, sendo o seu diagnóstico um diagnóstico de exclusão. Para além da sintomatologia materna, a grande preocupação na CG prende-se com os riscos fetais que esta acarreta (6).

Devido ao desconforto materno que a doença provoca, mas sobretudo pelos possíveis efeitos adversos a que o feto fica sujeito, é extremamente importante consciencializar a comunidade médica relativamente aos potenciais riscos da CG. Para além disto, é de grande interesse científico a realização de estudos que nos permitam entender quais os critérios mais adequados para o diagnóstico da CG, e qual o melhor esquema terapêutico a adotar, sempre com vista a melhoria dos indicadores de prognóstico fetal. Para tal, torna-se importante compreender a etiologia e fisiopatologia desta doença.

O objetivo deste trabalho é elaborar uma revisão narrativa a partir da literatura científica existente sobre a CG. Será analisado o contexto epidemiológico da doença e a sua etiopatogenia, de seguida, a abordagem diagnóstica e as possíveis complicações, quer para o feto, quer para a grávida, e, por fim, a orientação terapêutica e o prognóstico materno e do recém-nascido.

5. Metodologia

Para a elaboração deste trabalho foi realizada uma pesquisa nas bases de dados *Pubmed*, *Tripdatabase* e *Índex das Revistas Médicas Portuguesas Online*, utilizando como palavras-chave: “intrahepatic cholestasis of pregnancy AND pathophysiology”, “intrahepatic cholestasis of pregnancy AND diagnosis”, “intrahepatic cholestasis of pregnancy AND treatment” e pesquisa adicional usando os termos *Medical Subject Headings* (MeSH): “cholestasis, intrahepatic” e “pregnancy complications”. Foram selecionados apenas artigos escritos em português ou inglês, publicados nos últimos 10 anos.

Analisaram-se os artigos resultantes, dando prioridade a revisões sistemáticas, revisões narrativas e meta-análises existentes sobre o tema, tendo em consideração o título, a data de publicação, frequência e relevo da sua citação na literatura, objetivos e conclusões de interesse. Foram excluídos artigos sem texto completo disponível, e artigos cujos objetivos e conclusões do estudo não apresentavam relevância suficiente para serem incluídos neste trabalho.

Foram também analisados artigos referenciados pelos artigos selecionados primariamente e considerados efetivamente relevantes para este trabalho, mesmo que publicados anteriormente ao intervalo de tempo referido.

Após a aplicação dos critérios de exclusão supracitados, foram selecionadas 85 fontes bibliográficas, a partir dos quais foi elaborada a revisão literária que constitui este trabalho.

6. Discussão

6.1 Contexto epidemiológico

A CG é a doença hepática mais comum relacionada com a gravidez (7). A sua incidência e prevalência diferem em função da etnia e distribuição geográfica (8). A taxa de incidência na gravidez em termos globais varia entre 0,2-2% (9), sendo que na Europa ronda 1-2% (1).

Na Europa, os dados epidemiológicos apontam para uma maior prevalência desta patologia nos países escandinavos (1-1,5%) (10, 11). No entanto, esta é mais elevada na América do Sul, nomeadamente no Chile e Bolívia, e no Sul Asiático (5, 11, 12) . Estas variações de prevalência ainda não estão totalmente compreendidas, mas pensa-se que estejam relacionadas com as diferenças de hábitos alimentares e estados nutricionais, localização geográfica, acesso a serviços de saúde e critérios de diagnóstico da CG (3).

Verifica-se uma maior incidência desta patologia na presença de alguns fatores de risco maternos, como história pessoal ou familiar de CG, hepatites víricas crónicas, litíase biliar, história de colestase secundária à toma de contraceptivos orais combinados, esteatose hepática não-alcoólica, gravidez múltipla, multiparidade, realização de técnicas de procriação medicamente assistida e idade materna avançada (3, 6, 8, 13).

Também se tem verificado uma variação sazonal, com uma incidência superior nos meses de inverno (12-14). Uma auditoria retrospectiva concluiu que a idade materna média de aparecimento desta doença é aos 29 anos, e a idade gestacional média de apresentação às 34 semanas (7).

6.2 Etiopatogenia

A CG foi descrita pela primeira vez por *Ahlfeld* em 1883, porém, a sua etiopatogenia ainda não é completamente conhecida nos dias de hoje (11, 12). Muita investigação continua a ser feita, mas pensa-se que a CG seja uma doença multifatorial, envolvendo a interação de fatores genéticos, hormonais, ambientais e imunológicos (5, 11, 13, 15).

Dentro de todos estes possíveis agentes etiológicos, o eixo estrogénio-ácido biliar ainda é o apontado como responsável pela maioria dos estudos, embora o papel dos genes e das vias de sinalização ganhe cada vez mais importância. Além destes, descobriu-se que a desregulação da matriz extracelular e alterações epigenéticas também podem estar envolvidas na patogénese da CG (16).

De maneira a entendermos bem a forma como estes fatores podem culminar no desenvolvimento da CG, é necessário percebermos o mecanismo fisiopatológico da colestase, e da síntese e transporte dos ácidos biliares (15).

A colestase caracteriza-se por uma acumulação excessiva dos componentes tóxicos da bÍlis no organismo (15). Ora, este processo pode ter, na sua base, a produção aumentada de ácidos biliares, ou a sua remoção prejudicada nos hepatócitos (17).

Os ácidos biliares, os principais solutos orgânicos da bÍlis, são detergentes fisiológicos que facilitam a absorção e o transporte de lÍpidos, vitaminas e nutrientes. Eles também desempenham um papel importante na sinalização celular de processos metabólicos (15).

Existem essencialmente duas vias principais para a produção de ácidos biliares. A via de biossÍntese clássica (neutra), localizada exclusivamente no fÍgado, e responsável por, pelo menos, 75% do conjunto total de ácidos biliares. Nesta via forma-se o ácido cólico e o ácido chenodeoxiclico, que constituem os ácidos biliares primários na espécie humana. Na via alternativa (cida) de produção de ácidos biliares, contrariamente à via clássica, a oxidação da cadeia lateral precede a modificação do anel de esterol (15).

Os ácidos biliares primários são conjugados na cadeia lateral com taurina ou glicina, enquanto os conjugados solúveis em água são excretados para a bÍlis, onde são rapidamente incorporados em micelas mistas, constituÍdas por fosfolÍpidos e colesterol. De seguida, são transportados para o trato intestinal, onde são desconjugados, oxidados e desidroxilados para formar o ácido deoxicólico e o ácido litoclico (LCA) (figura 1). Finalmente, a maioria dos ácidos biliares intestinais (95%) é reabsorvida na porção distal do intestino delgado, e transportada para o fÍgado, através do sangue portal (circulação entero-hepática) (15, 18).

A circulação entero-hepática dos ácidos biliares é impulsionada por vários sistemas de transporte, expressos predominantemente nos hepatócitos e no epitélio biliar e intestinal. Esta circulação, juntamente com a biossÍntese de ácidos biliares, é estritamente regulada a vários nÍveis, principalmente por mecanismos moleculares de transcrição e pós-transcriçoais (15, 19).

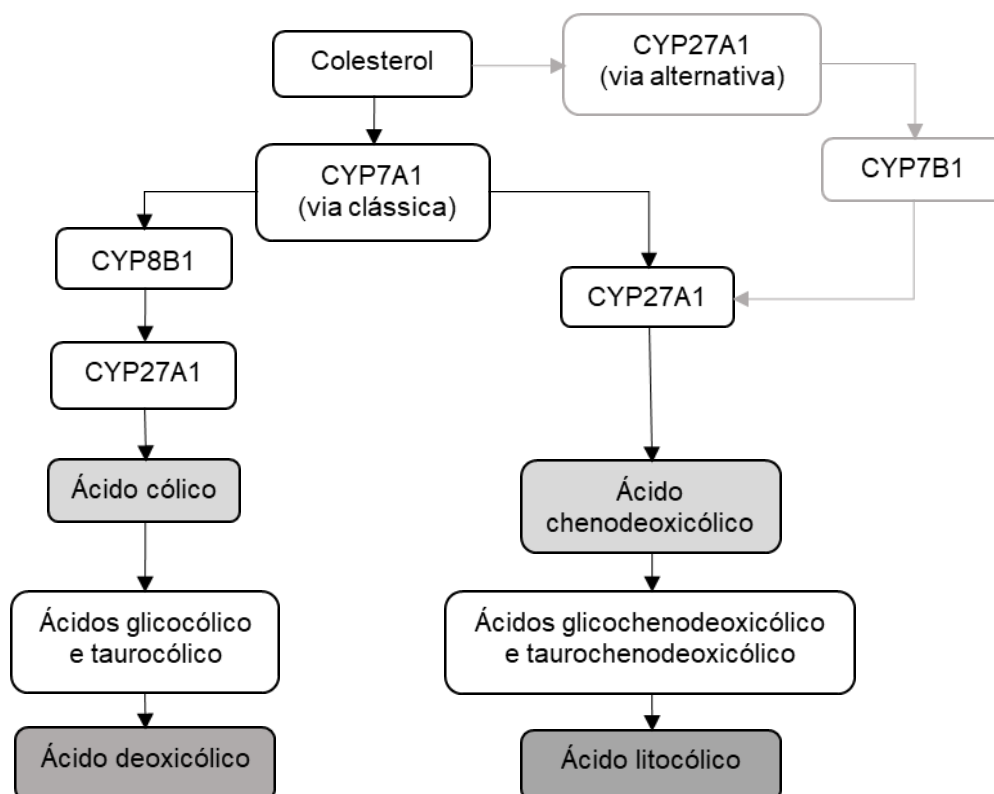


Figura 1- Síntese de ácidos biliares. CYP7B1: 7 alfa-hidroxilase; CYP7A1: Enzima colesterol 7 alfa-hidroxilase; CYP8B1: Esteróide 12 alfa-hidroxilase; CYP27A1: Enzima mitocondrial esterol 27-hidroxilase. Adaptado de Reshetnyak V. et al. (20).

6.2.1 Fatores Genéticos

A hipótese da suscetibilidade genética é defendida pela existência de um risco elevado de recorrência de CG em grávidas com antecedentes desta doença, pela observação desta complicação hepática em familiares de 1º grau de grávidas com história de CG, pela presença de variações étnicas e geográficas, e ainda pelas mutações identificadas até ao momento em genes codificadores de proteínas de transporte hepatobiliares (5, 13, 15).

Assim, a comunidade científica tem explorado o papel das mutações genéticas, ao nível dos transportadores da via biliar na etiopatogenia da CG, até porque, algumas destas mutações também estão presentes noutras formas de colestase, como é o caso da colestase intra-hepática familiar progressiva (11).

As variantes genéticas associadas à doença podem levar à alteração da composição da membrana celular dos ductos biliares e hepatócitos e, subsequentemente, provocar disfunções nos transportadores canaliculares biliares (5, 16).

Estudos recentes têm demonstrado que a anormalidade genética mais frequente, presente em 16% dos casos de CG, envolve o gene ABCB4 (*ATP binding cassette subfamily B member 4*) (12, 21, 22). Este gene codifica *Multidrug resistance protein 3* (MDR3), que, por

sua vez, corresponde a um transportador fosfolipídico canalicular, cuja principal ação é a excreção biliar de fosfatidilcolina (13, 23).

Mutações no gene ABCB4, com subsequente perda de expressão de MDR3, estão associadas a baixos níveis de fosfolípidos na bÍlis, e um elevado índice de saturação de colesterol biliar (5, 23). Os fosfolípidos biliares são responsáveis pela neutralização dos efeitos detergentes dos ácidos biliares hidrofóbicos, através da formação de micelas mistas (16). Pelo que, defeitos nas proteínas codificadas por ABCB4, com conseqüente diminuição dos níveis de fosfolípidos na bÍlis, pode conduzir ao desenvolvimento de colestase intra-hepática (16).

Contudo, importa ressaltar que alterações envolvendo este gene não são exclusivas da CG, também podem estar presentes na colelitÍase associada a baixo nível de fosfolípidos e na colestase induzida por fármacos (1, 24).

Outro transportador hepatobiliar que pode estar envolvido na etiologia desta doença é *Multidrug resistance protein 2* (MDR2). No entanto, a relação entre MDR2 e o desenvolvimento da CG somente foi evidente em grÁvidas da AmÉrica do Sul, e não em caucasianas (1).

Alterações no gene ABCB11 (*ATP binding cassette subfamily B member 11*), que codifica a bomba exportadora de sais biliares (BSEP) (25), também têm sido sugeridas como possíveis causas de CG, uma vez que vários estudos encontraram mutações neste gene em mulheres afetadas pela CG (11, 21) . Ainda assim, a sua contribuição em termos etiológicos parece ser inferior à do gene ABCB4, surgindo em 5% das doentes (26).

A BSEP é o transportador principal de sais biliares dos hepatócitos para os canalículos biliares (5, 13). As mutações identificadas em ABCB11 diminuem os níveis da BSEP e reduzem a sua eficiência (11), prejudicando, assim, o transporte dos sais biliares para a bÍlis, o que gera uma acumulação excessiva destes compostos nos hepatócitos, com conseqüente lesão destas células hepáticas (12) (figura 2). Além disto, o envolvimento mutacional deste gene associa-se a um risco acrescido de carcinoma hepatocelular (12).

Nos últimos anos, muitos estudos também questionaram o papel dos genes ATP8B1 (*ATPase phospholipid transporting 8B1*) e TJP2 (*Tight junction protein 2*) na suscetibilidade à CG, e identificaram alguns possíveis loci associadas a esta patologia (5, 28).

Jeremy et al. também descobriram 8 mutações do tipo *missense* no gene ANO8 (*Anoctamin-8*) em 8 das 151 grávidas com CG, que estavam ausentes em 1029 controles do estudo, o que também nos remete para novos paradigmas no campo genético desta doença (29).

Sendo a CG uma patologia da gravidez, ou seja, resolve espontaneamente após o término desta, foi proposto por alguns investigadores que a gravidez decorria com alterações epigenéticas (6). Assim, o papel da regulação epigenética, mediada por microRNAs (miRNAs), metilação de *deoxyribonucleic acid* (DNA) ou modificação de histonas, na fisiopatologia da CG tem sido bastante explorado (16).

Constatou-se que doentes com CG apresentavam níveis de miRNA 148a regulados positivamente, quer na placenta, quer no sangue periférico. *Rao et al.* concluíram ainda que o estrogénio pode induzir o desenvolvimento de CG através da via de sinalização miRNA 148a / PXR, e a proteína MDR3 pode estar envolvida (30).

A metilação do promotor é um mecanismo epigenético associado ao silenciamento de genes (16). *Cabrerizo et al.* mostraram que os locais do CpG (*Cytosines followed by guanine residues*) do promotor proximal e distal do FXR, e proximal do PXR são menos metilados em doentes com CG (31).

No que toca a modificação de histonas, *Shao et al.* demonstraram uma menor expressão de HDAC3 (*Histone deacetylase 3*) na CG (32). Relativamente ao papel de HDAC3 e outras histonas são necessários mais estudos para o concluir (16).

6.2.2 Fatores Hormonais

O envolvimento de esteroides sexuais na fisiopatologia da CG é corroborado pelo surgimento mais frequente desta patologia no 3º trimestre da gravidez, altura em que as concentrações de estrogénio e progesterona são máximas. Além disto, a maior incidência de CG em gestações múltiplas e em grávidas medicadas com contraceptivos orais combinados, também é a favor do envolvimento hormonal na fisiopatologia da doença (11).

Ora, este aumento da concentração de hormonas sexuais femininas, que ocorre na gravidez, contribui para a diminuição da eficiência dos transportadores hepatocitários dos ácidos biliares, com conseqüente acúmulo dos mesmos (14).

As investigações realizadas até ao momento já estabeleceram que o 17β-estradiol (E2), o seu metabolito estradiol-17β-glucuronídeo e o etinilestradiol podem causar CG, em modelos de roedores. A administração de etinilestradiol reduz o mRNA e a expressão proteica

da BSEP, do *Sodium taurocholate cotransporting polypeptide* (NTCP), Organic anion transporting polypeptide 1, -2, -3 (OATP1, -2, -3). Já o estradiol-17 β -glucuronídeo parece alterar a localização da BSEP e da MDR2 (33).

Há, já, evidências científicas que provam que o recetor de estrogénios α (ER α), ativado pelo E2, pode inibir a atividade de FXR, e sabe-se que qualquer alteração na atividade de FXR pode influenciar a homeostase dos ácidos biliares e do colesterol (33).

Song et al. comprovaram in vivo e in vitro a existência de um eixo endócrino ER α -FXR-BSEP na gravidez. Eles demonstraram que as concentrações fisiológicas de E2 inibiam a expressão da BSEP. E, usando modelos de ratos sem ER α , verificaram que a redução na expressão da BSEP, mediada por E2, era perdida, deduzindo assim que a influência do E2 na expressão da BSEP era mediada por ER α (33, 34).

Comparativamente com os estrogénios, o papel da progesterona na patogénese da CG está muito menos estudado. A administração de progesterona a roedores pouco influencia a secreção biliar, enquanto que a administração de metabolitos sulfatados de progesterona influi bastante (16).

Até ao momento, sabe-se que os metabolitos sulfatados de progesterona reduzem o efluxo de ácidos biliares mediado pela BSEP, à semelhança dos estrogénios, inibem de forma competitiva a captação de ácidos biliares para os hepatócitos mediada pelo NTCP e atuam como agonistas parciais de FXR, reduzindo assim a sua atividade (33, 35).

Abu-Hayyeh et al. identificaram um metabolito de progesterona, *Sulfated progesterone metabolite epiallopregnanolone sulfate* (PM5S), com concentrações superiores às fisiológicas em mulheres com CG. Eles também constataram que os níveis de PM5S na CG eram capazes de reduzir a função de FXR, e, conseqüentemente, prejudicar a sua função na homeostase dos ácidos biliares. Esta associação é importante, quer do ponto de vista etiológico da CG, na medida em que correlaciona o ambiente endócrino da gravidez com a desregulação da homeostase dos ácidos biliares, quer do ponto de vista terapêutico, uma vez que esta pode constituir um alvo terapêutico promissor (35).

Além do seu envolvimento no transporte dos ácidos biliares, descobriu-se que os metabolitos sulfatados de progesterona ativavam o *G protein-coupled bile acid receptor 1* (GPBAR1 ou TGR5), que, por sua vez, medeia a reação pruriginosa. Desta forma, surge um mecanismo alvo específico para a terapêutica de alívio do prurido (36).

6.2.3 Fatores Ambientais

Os fatores ambientais, sejam condições geográficas ou sazonais, podem induzir CG em mulheres geneticamente suscetíveis (5). O elevado número de casos no mês de janeiro

sugere uma maior incidência desta patologia no inverno (37), como já foi referido anteriormente.

Estas variações geográficas e sazonais da doença têm sido atribuídas a fatores dietéticos, nomeadamente baixos níveis de selénio e zinco (8). O selénio é um cofator enzimático do metabolismo oxidativo hepático (11). Contudo, apesar de alguns dados apontarem para o seu envolvimento na doença, o papel definitivo do selénio na secreção biliar ainda não foi demonstrado, pelo que, são necessárias mais pesquisas (5).

O défice de vitamina D, característico dos meses de inverno, também parece explicar a variação sazonal. Existem evidências crescentes de que a vitamina D desempenha um papel na homeostase hepatobiliar e em várias doenças hepáticas, incluindo a CG (38).

6.3 Abordagem diagnóstica

A CG pode manifestar-se no final do 1º trimestre em 10% dos casos, no 2º trimestre, como ocorre em 25% das doentes, mas predominantemente surge no 3º trimestre, compreendendo 65% dos casos (12).

O sintoma cardinal desta patologia é o prurido intenso, que surge de novo (1, 12). Geralmente inicia-se pelas palmas das mãos e plantas dos pés, mas pode tornar-se generalizado, e assim mais incapacitante para as gestantes (12). Agrava à noite, razão pela qual algumas pacientes referem insónia secundária ao prurido (8). A sua intensidade vai agravando com o decorrer da gestação (37), podendo ser avaliada e monitorizada por scores (Tabela 1) ou escalas analógicas visuais (39), já que se trata de um sintoma subjetivo (12). O prurido pode surgir antes de qualquer alteração laboratorial ou outra manifestação clínica (37), e resolve espontaneamente dentro de 48 horas após o parto (5).

Tabela 1 - Score de avaliação da intensidade do prurido em grávidas com CG

Score de avaliação da intensidade do prurido em grávidas com CG
Score 0: Ausência de prurido
Score 1: Prurido ocasional (não ocorre todos os dias)
Score 2: Prurido diário intermitente, sendo maiores os períodos assintomáticos, que os sintomáticos (prurido presente em <50% do dia)
Score 3: Prurido diário intermitente, sendo maiores os períodos sintomáticos, que os assintomáticos (prurido presente em >50% do dia)
Score 4: Prurido permanente (durante o dia e noite)

Adaptado de Bacq Y. et al (39).

A fisiopatologia do prurido ainda não está totalmente compreendida, no entanto, já foram identificadas muitas substâncias responsáveis por este sintoma. A relação entre a deposição de sais biliares a nível cutâneo e o aparecimento do prurido já foi estabelecida, assim como a redução da sua concentração e a melhoria da intensidade do prurido (6).

Dentro das substâncias determinantes de prurido identificadas até ao momento destaca-se o ácido deoxicólico. Evidências experimentais demonstraram que este ativa TGR5 nos neurónios aferentes cutâneos, provocando assim o prurido. Ainda assim, a concentração de ácido deoxicólico usada nos ensaios experimentais era muito superior à encontrada em grávidas com CG. Pelo que a relevância clínica desta observação não é clara (6).

O ácido lisofosfatídico é um potente agente pruridogénico, produzido a partir da fosfatidilcolina, pela ação da enzima autotaxina. O papel da autotaxina é bastante evidente em condições colestatáticas, sendo a sua atividade superior em mulheres com CG, face a grávidas com outros distúrbios hepáticos (6).

Tal como referido anteriormente, os metabolitos sulfatados de progesterona estão diretamente relacionados com a intensidade do prurido da doente (6).

A icterícia pode surgir em menos de 10% dos casos, devido à colestase extra-hepática (12). Ressalve-se que, se a icterícia surge como primeiro sintoma, é necessária investigação adicional, pois será pouco provável que se trate de CG (13, 40).

Menos frequentemente, pode surgir esteatorreia secundária ao défice de absorção que a CG pode provocar. Como resultado desta diminuição de absorção de vitaminas lipossolúveis, onde se inclui a vitamina K, o tempo de protrombina pode estar aumentado, e ser a causa de hemorragias perinatais, nomeadamente hemorragias do sistema nervoso central (1).

Outros sintomas mais raros e não específicos são a dor no quadrante superior direito, provavelmente devido à distensão da cápsula de Glisson, anorexia, náuseas, colúria, acolia fecal, perda ponderal e astenia (5, 8, 10, 12).

O exame físico tipicamente é normal, excetuando as escoriações provocadas pelas unhas, na tentativa de aliviar o prurido (37).

Em termos laboratoriais, a CG associa-se a níveis elevados de TSBAs, sendo que, esta pode ser a primeira, ou mesmo a única alteração laboratorial observada (5, 41). Pode verificar-se também uma elevação nas enzimas hepáticas em até 60% dos casos, ainda assim, os níveis de alanina aminotransferase (ALT) e aspartato aminotransferase (AST) raramente ultrapassam o dobro do limite superior da normalidade para a gravidez (5).

Os níveis de fosfatase alcalina sérica podem estar aumentados até quatro vezes o limite superior do intervalo de referência, contudo, isto não tem relevância para o diagnóstico,

já que se trata de uma situação fisiológica e espectável da gravidez (1, 5, 39). A hiperbilirrubinemia, que raramente excede os 6mg/dL, pode ser outro dos achados laboratoriais, com uma incidência de 25% (8).

Apesar da suspeição diagnóstica da CG classicamente ser baseada na presença de prurido associado a níveis aumentados de TSBAs e/ou aminotransferases (42), não existe consenso quanto aos critérios de diagnóstico da CG (16). O *American College of Gastroenterology*, a *European Association for the Study of the Liver* e a *Society for Maternal-Fetal Medicine* mencionam apenas o prurido persistente, que se resolve após o parto, e concentrações de TSBAs > 10 μ mol/L para o diagnóstico de CG (16). A *South Australia Maternal and Neonatal Community of Practise* afirma que, embora as concentrações de TSBAs >10 μ mol/L sejam sugestivas de CG, apenas valores >15 μ mol/L são diagnósticos (16).

Esta variabilidade nos valores de corte fornecidos pela literatura deve-se à oscilação que pode suceder aos níveis de TSBAs consoante o método de medição utilizado, o estado de jejum da grávida, a população estudada e a idade gestacional no momento do diagnóstico (37, 43, 44). Além disso, concentrações normais de TSBAs numa fase precoce da CG não excluem o diagnóstico (43). Estes são alguns dos motivos pelos quais a alta precisão diagnóstica atribuída aos TSBAs para a CG pode ser questionável (37, 43). Também não existe concordância sobre que concentrações de transaminases são diagnósticas para a CG (37).

Dadas as limitações existentes relativas aos critérios de diagnóstico da CG, torna-se necessário encontrar novos métodos de diagnóstico, que permitam com especificidade e brevidade o reconhecimento desta patologia (45).

Vários estudos têm sido feitos neste âmbito, e a autotaxina sérica, uma fosfolipase D essencial para a angiogénese e desenvolvimento neuronal durante a embriogénese, foi considerada um marcador diagnóstico altamente sensível e específico capaz de distinguir a CG de outros distúrbios pruriginosos da gravidez, e de outras doenças hepáticas relacionadas com a gravidez (13, 43). Contudo, este ainda é um marcador pouco acessível na prática clínica (44).

Alguns autores defendem que as determinações de ácidos biliares de forma individual fornecem mais informações do que a determinação de TSBAs (42, 46). *Martinefski et al.* concluíram que os valores de LCA juntamente com o rácio entre ácido ursodesoxicólico (UCDA) e LCA (UCDA/LCA) são recomendados para a realização de uma avaliação diagnóstica mais precisa da CG, e ainda para a avaliação da sua evolução (42).

Chen et al. demonstraram que os níveis séricos de *Matrix metalloproteinase 2* (MMP-2) e *Matrix metalloproteinase 9* (MMP-9), enzimas responsáveis pela degradação da matriz

extracelular, secretadas pela placenta, estavam regulados positivamente em doentes com CG, comparativamente com mulheres grávidas saudáveis. Por este motivo, os mesmos autores afirmaram que os níveis séricos de MMP-2 e MMP-9 podiam ser usados de forma confiável para estabelecer, quer um diagnóstico preciso, quer um estadiamento sensível da CG (47).

Wang et al. avaliaram a relação existente entre óxido nítrico sintase (NOS) e a CG, e concluíram que a subexpressão de NOS está associada positivamente à gravidade da CG. Para além disso, o estudo realizado por estes autores tornou evidente que a avaliação da expressão da NOS pode ser útil para o diagnóstico da CG, e, eventualmente, um potencial alvo terapêutico, visto que este parece ser um fator benéfico no desenvolvimento da doença (48).

A glutathione S-transferase, um indicador de dano hepatocelular, é também considerada por alguns autores um melhor marcador de diagnóstico, comparativamente com os testes de função hepática tradicionais, sendo que o aumento da sua concentração pode preceder o aumento dos níveis de TSBAs (37).

Os RNAs longos não codificantes (lncRNAs) são transcritos sem capacidade de codificação de proteínas, com mais de 200 nucleotídeos (45). Até ao momento, o papel e o mecanismo dos lncRNAs na CG ainda não estão totalmente explicados, porém *Hu et al.* descobriram que linc02527 é regulado positivamente na placenta e no soro de pacientes com CG (49). Assim, a utilização dos níveis séricos de lncRNAs deve ser alvo de mais investigação, pois pode abrir novos horizontes no campo do diagnóstico e tratamento da CG (45).

Os miRNAs são uma classe de pequenos RNAs não codificantes, que regulam negativamente a expressão génica. *Ma et al.* rastrearam sistematicamente o perfil de expressão urinário de miRNAs em grávidas sem doença e grávidas com CG, e identificaram quatro miRNAs (hsa-miR-151-3p, hsa-miR-671-3p, hsa-miR-369-5p e hsa-miR-300) significativamente alterados e especificamente regulados em pacientes com CG, comparativamente com grávidas saudáveis. Ora, estes resultados sugerem o potencial papel dos miRNAs urinários como biomarcadores inovadores, não invasivos no diagnóstico da CG. Ainda assim, mais estudos devem ser realizados para confirmar estas observações, já que este estudo examina um número limitado de amostras (50).

Os metabolitos sulfatados de progesterona urinários, compostos, diretamente relacionados com a patogénese da doença, também foram estudados, e revelaram-se úteis no diagnóstico de CG, bem como na monitorização da resposta ao tratamento (43).

Fu et al. também demonstraram que o ácido glicocólico sérico apresenta um excelente valor diagnóstico para a CG, e, além disso, permite prever eventos pré-natais adversos (51).

A ecografia abdominal geralmente não revela alterações em mulheres com CG. Ainda assim, a obstrução biliar pós-hepática deve ser excluída por via ultrassonográfica, uma vez que a incidência da CG está aumentada em mulheres com colelitíase (12).

Como as alterações microscópicas que ocorrem no fígado são inespecíficas, a biópsia hepática para confirmação histológica não está indicada (12). Ainda assim, mulheres com icterícia sem prurido, com início dos sintomas antes da 20ª semana ou que mantenham anormalidades laboratoriais 8 semanas após o parto têm indicação para a realização da biópsia hepática (43).

Portanto, até serem definidos critérios de diagnóstico para a CG universalmente aceites, esta continua a ser um diagnóstico de exclusão, com necessidade de excluir entidades clínicas incluídas no diagnóstico diferencial da CG (12) (Tabela 2).

Tabela 2 - Diagnósticos diferenciais de CG

Diagnósticos diferenciais
Hepatites víricas (A-E)
Doenças hepáticas crônicas (colangite biliar primária, colangite esclerosante primária)
Esteatose hepática aguda da gravidez
Síndrome de HELLP / Pré-eclâmpsia
Síndromes colestáticas familiares

Adaptado de Jurk M. et al (12).

6.4 Complicações fetais e maternas

A CG determina complicações fetais e maternas, contudo, os riscos para o feto são muito mais graves e frequentes (11). Dentro dos eventos perinatais adversos destaca-se a morte fetal intrauterina (MFIU), parto pré-termo espontâneo ou iatrogénico, presença de mecónio no líquido amniótico, sofrimento fetal agudo, síndrome da dificuldade respiratória, padrão de frequência cardíaca fetal anteparto não tranquilizador, baixos índices de Apgar e maior taxa de admissão na unidade de cuidados intensivos neonatais (5, 8, 22, 52-54).

Vários estudos têm tentado encontrar fatores preditores para estas complicações perinatais que surgem em grávidas com CG (22, 55). As metanálises realizadas até ao

momento concluíram que a ocorrência destes eventos obstétricos adversos, incluindo a MFIU, está relacionada com a concentração de TSBAs da gestante (37, 52, 53, 56).

Os resultados de uma grande coorte sueca mostraram um aumento de 1-2% no risco de parto prematuro espontâneo, asfixia fetal e líquido amniótico com mecônio por cada aumento de 1 $\mu\text{mol/L}$ na concentração de TSBAs maternos, mas estes resultados não foram estatisticamente significativos, até aos níveis de TSBAs maternos, em jejum, excederem os 40 $\mu\text{mol/L}$ (57).

Kawakita et al. demonstraram que em termos de risco de MFIU, era necessária uma concentração de TSBAs superior ou igual a 100 $\mu\text{mol/L}$ para haver correlação estatisticamente significativa (22).

Outros preditores, como o nível de transaminases, história de coletítase e infeção pelo vírus da hepatite foram estudados, mas os resultados foram inconclusivos (55). Assim, é necessária uma investigação mais abrangente, envolvendo vários resultados perinatais e uma variedade de possíveis fatores preditores, para se estabelecerem diretrizes acerca da vigilância e abordagem terapêutica e preventiva em gestações afetadas por CG (22).

A MFIU corresponde à complicação mais temível da CG, raramente ocorre antes do último mês de gravidez, e a sua prevalência estima-se que ronde os 1-2% (8, 39). O mecanismo desencadeante desta complicação ainda não está bem esclarecido, no entanto, várias teorias têm sido propostas para explicar a ocorrência da MFIU (6).

Respostas vasculares anormais têm sido sugeridas como responsáveis da MFIU, mais concretamente através de vasospasmos súbitos coriônicos (6, 37). A favor desta teoria, o ácido taurocólico, que se encontra moderadamente aumentado em grávidas com CG, provoca um aumento da pressão arterial na vasculatura placentar em modelos *ex vivo* (6).

Além disso, tem-se constatado que os ácidos biliares podem prejudicar a função dos cardiomiócitos *in vitro*, pelo que o surgimento de uma arritmia cardíaca também tem sido sugerido como causa da MFIU (6, 58).

A contaminação do líquido amniótico com mecônio é uma complicação relativamente frequente, surgindo em 25-45 % dos casos (5). A infusão de ácido cólico em modelos de ovelhas grávidas demonstrou estimular a passagem de mecônio para o líquido amniótico, graças à constrição aguda da veia umbilical que este ácido provocou primeiramente (5, 37).

A exposição do pulmão fetal a níveis tóxicos de TSBAs pode condicionar lesão pulmonar, por meio da alteração da fosfolipase A2 (59, 60). A duração da exposição e a quantidade de ácidos biliares a nível dos pulmões foram os dois principais fatores apontados como desencadeantes da síndrome de dificuldade respiratória (5), complicação que surge em cerca de 29% dos casos (22).

Relativamente ao mecanismo fisiopatológico da prematuridade, que surge em aproximadamente 44% dos casos (5), ainda necessita de ser estudado, contudo, foi sugerido que níveis elevados de ácidos biliares estimulam contrações miométriais e aumentam a bioatividade da ocitocina, desencadeando um trabalho de parto prematuro espontâneo (5).

Todas estas complicações perinatais mencionadas ocorrem de forma imprevisível, sem qualquer sintoma precedente (52). Atualmente, a única ferramenta para avaliar o risco de um resultado perinatal adverso é a avaliação da concentração de ácidos biliares no soro da grávida com CG (52).

No que toca às implicações maternas, por norma, a CG não se associa a complicações graves para a mãe a curto prazo, ainda assim, estudos recentes têm sugerido que grávidas com CG apresentam um risco aumentado de desenvolver diabetes gestacional, pré-eclâmpsia, esteatose hepática aguda da gravidez, dislipidemia e hemorragias pós-parto (37, 59, 61, 62).

Martineau et al. realizaram um estudo para comparar os níveis de glicose materna em grávidas com CG, face às grávidas sem complicações, utilizando um sistema de monitorização contínuo de glicose. Este estudo comprovou que os níveis de glicose plasmática pós-prandial eram mais elevados nas grávidas com CG. Além disso, a prova de tolerância à glicose oral revelou uma incidência de 30% de diabetes gestacional nas mulheres com CG envolvidas no estudo (61).

A associação com a pré-eclâmpsia é tanto maior quanto mais cedo surgir a CG durante a gravidez. Em média, as mulheres que desenvolvem pré-eclâmpsia, desenvolvem esta patologia 30 dias após o diagnóstico de CG (12).

A presença destas condições concomitantes relacionadas com a gravidez suporta as preocupações previamente levantadas, quanto ao facto destas mesmas comorbilidades maternas poderem influenciar o aparecimento de eventos adversos fetais, mesmo em grávidas com CG que apresentem baixos níveis de TSBA's (10, 12).

6.5 Orientação clínica e terapêutica

Segundo as evidências atuais, uma vez estabelecido o diagnóstico de CG, deve-se instituir o tratamento imediato, de forma a reduzir o risco de morbimortalidade perinatal, e atenuar os sintomas maternos (5, 8, 12). Contudo, até ao momento, a estratégia terapêutica a adotar ainda não foi estabelecida, e permanece um assunto muito controverso (63, 64).

O fármaco de eleição para o tratamento da CG é o UCDA (6, 8, 37, 65, 66), um ácido biliar hidrofílico terciário, que está presente em pequenas quantidades no organismo (65, 67-69). A sua absorção ocorre tanto passivamente por difusão no jejuno e íleo como de forma ativa no íleo distal (12).

O UCDA é amplamente usado no tratamento de várias doenças hepatobiliares, como cirrose biliar primária, hepatite crónica e colelitíase (70), contudo, os seus mecanismos de ação ainda não são totalmente conhecidos (11).

Pensa-se que o UCDA confira proteção aos colangiócitos contra a citotoxicidade dos ácidos biliares hidrofóbicos (37), ao induzir a secreção de bicarbonato, que, por si só, tem um efeito protetor na superfície destas células (70, 71). A proteção dos hepatócitos contra a apoptose induzida pelos ácidos biliares é outra das funções que tem sido atribuída ao UCDA (11, 37, 69).

Outra das propriedades do UCDA descrita consiste na estimulação da secreção hepatobiliar. Estudos revelaram que tal é possível, graças à regulação pós-transcricional dos transportadores canaliculares BSEP, MDR3 e MDR2 (11, 68, 69). Alguns investigadores afirmam que o UCDA tem a capacidade de duplicar o tempo de semivida da BSEP, ao diminuir a endocitose da bomba (11).

Um aspeto importante, que também tem sido proposto, reside no facto deste fármaco reduzir os níveis de ácidos biliares no líquido amniótico e no cordão umbilical, provavelmente por aumento da exportação destes pela placenta, por meio de regulação positiva da expressão do transportador MDR2 placentário (12, 69, 71, 72).

O UCDA demonstrou *in vitro* em modelos de rato de coração fetal a capacidade de estimular canais de potássio, e daí as propriedades antiarrítmicas e antifibróticas que têm sido atribuídas a este fármaco, nomeadamente na prevenção de arritmias fetais (6, 11, 72).

Relativamente ao efeito do UCDA nos níveis de progesterona, os resultados são controversos. Alguns estudos revelaram que o UCDA não tinha qualquer efeito na redução dos metabolitos sulfatados de progesterona, enquanto outros observaram que ele induzia a excreção destes metabolitos na urina, com conseqüente melhoria do prurido (11).

A dose inicial recomendada para este fármaco ainda não está estabelecida, contudo, o mais aceite é iniciar 500mg (id) e aumentar gradualmente para 1000mg (id), até à data do parto. Tipicamente, após iniciar este esquema terapêutico, os sintomas maternos resolvem dentro de 2 semanas, e os parâmetros laboratoriais normalizam ao fim de 2-3 semanas. Caso esta melhoria não se verifique, nos tempos indicados, a dose deve ser aumentada semanalmente, ou de 2 em 2 semanas, até uma dose máxima de 21mg/kg/dia (8, 12, 73).

Apesar do UCDA não estar aprovado na gravidez (uso *off-label*) (12), ele é bem tolerado pela maioria das pacientes, embora algumas mulheres experimentem alterações gastrointestinais, como diarreia, náuseas e vômitos (8, 70, 74) Ainda assim, não se encontraram diferenças significativas na incidência de efeitos colaterais nas doentes tratadas com UCDA, face aos grupos medicados com placebo (68, 69, 71, 75).

Não existiram, até então, casos relatados de toxicidade fetal associada ao UCDA. Um estudo retrospectivo analisou num período de 12 anos filhos de grávidas com CG que utilizaram UCDA na dose de 15mg/kg/dia, e verificou um desenvolvimento normal aos 3 meses de idade, e sem anormalidades após a reavaliação aos 1 e 12 anos de idade. Tudo isto pode também dever-se ao facto do UCDA ser administrado principalmente durante o terceiro trimestre, quando a organogénese já está completa (37).

Alguns estudos têm demonstrado que o tratamento com UCDA está associado à redução do prurido materno (72, 76), contudo, segundo *Chappell et al.* esta melhoria não é clinicamente significativa (67). Os mesmos autores concluíram que o UCDA também não reduziu as concentrações maternas de TSBAs, e a redução de ALT observada teve um significado clínico indeterminado, já que não existem dados que suportem a associação de ALT com os efeitos adversos perinatais da CG (67).

Ainda assim, é possível que haja um grupo de mulheres com CG que responda ao tratamento com UCDA. Uma análise secundária do estudo PITCHES visou investigar se existiam características específicas, que determinavam uma maior resposta ao UCDA por parte de algumas grávidas, face a outras que não respondiam. Esta análise não encontrou nenhuma característica em comum no grupo de grávidas, cujo tratamento com UCDA foi eficaz na redução dos níveis e TSBAs ou intensidade do prurido (65).

Não está claro se o UCDA melhora ou não os resultados perinatais (71), ainda assim, um ensaio clínico randomizado de UCDA em 605 mulheres com CG não mostrou melhoria nas taxas de MFIU, prematuridade e admissão à unidade de cuidados neonatais nas mulheres tratadas com o fármaco (67). O único parâmetro a melhorar, isto é, a reduzir a sua incidência, com a toma de UCDA, neste estudo, foi a passagem de mecónio para o líquido amniótico (67).

Outra opção é a S-adenosil-L-metionina (SAME), que pode ser usada na dose de 1000mg/dia, como terapêutica de 2ª linha, especialmente em casos de prurido persistente (12). A SAME, produzida endogenamente no fígado, é um importante dador do grupo metil (37, 63, 71). A sua principal função prende-se com a elevação dos níveis de glutathione, que protege o fígado, eliminando radicais livres e afetando processos celulares, como a síntese de DNA e o sistema imunológico (11). Os estudos têm demonstrado resultados equívocos, pelo que não há evidência suficiente que defenda o seu efeito benéfico na CG (6, 37). A necessidade de administração intravenosa diária torna a SAME uma opção menos útil no tratamento da CG (8).

Quanto à associação de SAME e UCDA, *Zhang et al.* concluíram que, embora ambos os fármacos sejam seguros e relativamente eficazes, a monoterapia com UCDA, deve ser a primeira escolha para o tratamento da CG, visto ser a mais eficaz (63).

Em Portugal a SAME ainda não está aprovada, contudo, está disponível nos Estados Unidos da América, como um suplemento alimentar de venda livre, e em alguns países da Europa sob a forma de medicamento sujeito a receita médica (77, 78).

A rifampicina, na dose de 150-300 mg/dia, pode ser considerada uma 3ª linha de tratamento (12), sendo na maioria das vezes prescrita como adjuvante do UCDA (8). A rifampicina consiste num agonista do PXR, pelo que atua por uma via diferente à do UCDA, originando, assim, um mecanismo sinérgico na redução dos ácidos biliares (6). Ademais, este fármaco demonstrou reduzir a expressão de autotaxina, cuja atividade está aumentada em grávidas com CG (6).

A colestiramina, uma resina trocadora de iões que diminui a absorção dos ácidos biliares e aumenta a sua excreção fecal (8), pode ser usada como alternativa ao UCDA (12). Todavia, este fármaco apresenta menor eficácia no alívio do prurido, e melhoria dos testes de função hepática, quando comparado com o UCDA (6, 12, 39). Para além disso, a redução da absorção de vitaminas lipossolúveis que este fármaco provoca, pode conduzir a um défice de vitamina K, com conseqüente aumento do risco hemorrágico, quer fetal, quer materno (5, 71).

A dexametasona foi sugerida para o tratamento da CG, por inibir a produção de precursores de estrogénio pela suprarrenal, e, conseqüentemente, reduzir a produção de estrogénios a nível placentário, e ainda por diminuir a incidência da síndrome da dificuldade respiratória (37, 69). Contudo, a ausência de evidência de eficácia na sua utilização, bem como os riscos associados ao uso de glicocorticoides na gravidez, limita o seu uso na prática clínica atual (6, 37).

Foram testadas outras substâncias, nomeadamente o carvão ativado e a goma guar, pela sua capacidade de prevenir a reabsorção de ácidos biliares a nível intestinal (69, 71). Porém, os resultados com estes compostos não revelaram superioridade face ao UCDA, e o défice de vitaminas lipossolúveis, que pode resultar do seu uso prolongado, dificulta a sua utilização rotineira (6).

O fenobarbital já foi considerado uma opção terapêutica alternativa para a CG, contudo, aliviava o prurido em apenas 50% dos casos, e não apresentava efeitos benéficos em termos de parâmetros laboratoriais (13).

Anti-histamínicos, como a clorfeniramina, são muitas vezes prescritos na CG para alívio do prurido materno, especialmente o prurido noturno, pelos seus efeitos sedativos (5). Contudo, estes fármacos não afetam o valor dos TSBA's (8, 69).

Uma vez que a CG pode cursar com uma redução da absorção da vitamina K, com conseqüentes complicações hemorrágicas, quer fetais, quer maternas (hemorragias

anteparto, intraparto e pós-parto), a administração de vitamina K deve ser considerada (1, 37, 39).

Guo et al. estabeleceram um modelo de rato de CG induzida por E2, e verificaram que, tal como ocorre em grávidas humanas com CG, a atividade e expressão de MMP-2 e MMP-9 estavam aumentadas. Além disso, os autores verificaram que os sintomas de CG foram significativamente melhorados pelo celasterol, um composto químico natural extraído de *Tripterygium wilfordii*, provavelmente por meio de inibição de MMP-2 e MMP-9. Assim, o celasterol foi proposto como uma eventual arma terapêutica para a CG, no entanto, são necessárias mais investigações para traduzir estes efeitos, e confirmar a eficácia e segurança deste composto (79).

Tratamento de suporte com substâncias com propriedades hidratantes e refrescantes, como as que contêm mentol, podem aliviar o prurido em algumas mulheres (6, 39).

6.5.1 Vigilância da gravidez

A redução das taxas de mortalidade perinatal observada nos últimos anos referentes a esta patologia pode ser parcialmente atribuída a uma vigilância mais apertada durante a gravidez, e a uma indução do trabalho de parto às 37 semanas de gestação (37).

No entanto, não existem até ao momento recomendações uniformes acerca da forma como as grávidas com CG devem ser monitorizadas (8, 12, 37). A maioria dos médicos preconiza o doseamento de TSBAs, transaminases e parâmetros da coagulação semanalmente e a realização de uma ecografia abdominal, para avaliar o fígado da grávida (1, 80). Quanto à vigilância do recém-nascido, recomenda-se uma avaliação frequente do bem-estar fetal, através da realização de cardiotocografia, perfil biofísico, ecografias obstétricas e fluxometria doppler da artéria umbilical (1, 6, 80). Ainda assim, não existe evidência suficiente, que demonstre o valor benéfico destes testes e qual a periodicidade recomendada para a vigilância destas gravidezes (6).

Ozyuncu et al. concluíram que o benefício de uma vigilância seriada não é claro, e como tal, deve-se realizar uma monitorização individualizada, consoante as características de cada paciente (80).

Casos não complicados de CG podem ser seguidos somente por um especialista da área de ginecologia e obstetrícia. Consultas de gastroenterologia devem ser consideradas, sempre que possível, em grávidas com CG complicada, ou com antecedentes de outras patologias hepáticas crônicas. Poderá também ponderar-se a referência para uma consulta de genética, caso haja suspeita de transmissão familiar (8).

6.5.2 Parto

À semelhança do que sucede com a vigilância pré-natal, o momento ideal para o parto permanece incerto (81). Muitos autores defendem uma conduta ativa, com indução do parto às 37 semanas de gestação de forma eletiva, com o objetivo de reduzir o risco de MFIU (1, 8, 37). Outros preferem adotar uma conduta expectante, pelos riscos associados à prematuridade iatrogénica (37).

O *Royal College of Obstetricians and Gynecologists* recomenda a indução do trabalho de parto em grávidas com CG depois das 37 semanas e 0 dias. Enquanto o *American College of Obstetricians and Gynecologists* defende que o parto deve ocorrer entre as 36 semanas e 0 dias e as 37 semanas e 0 dias de gestação, especialmente em mulheres com sintomas persistentes, mesmo após o tratamento com UCDA, história prévia de MFIU antes das 37 semanas secundária à CG, ou níveis de TSBA's superiores a 100 µmol/L (8, 82).

Uma vez que não existem atualmente evidências suficientes para apoiar ou refutar cada uma destas abordagens, a decisão de uma conduta ativa, em virtude de uma atitude expectante, deve ser ponderada individualmente, considerando a gravidade da sintomatologia materna, os resultados dos exames laboratoriais, e balanceando sempre os riscos de prematuridade versus o risco de MFIU súbita que advém desta patologia (12, 37).

A CG não constitui uma indicação para a realização de cesariana, pelo que sempre que possível este deve ser feito por via vaginal (8, 12).

6.6 Prognóstico materno e do recém-nascido

O prognóstico materno da CG a curto prazo é benigno, sendo que toda a sintomatologia e alterações laboratoriais resolvem dentro de alguns dias a 6 semanas após o parto (5, 8, 12, 13, 83). No entanto, a longo prazo, as evidências mostram que mulheres com história de CG apresentam um risco aumentado de vir a desenvolver hepatites víricas crónicas, litíase biliar, pancreatite, carcinoma hepático e das vias biliares, doenças do foro cardiovascular e do foro imunológico, nomeadamente diabetes mellitus, hipotireoidismo, psoríase e doença de Chron (6, 37, 59, 83, 84).

Monrose et al. concluíram que a CG não só funciona como um importante fator de risco para o desenvolvimento de doenças hepáticas posteriores, como também pode ser a primeira manifestação de uma doença hepática não diagnosticada até então. Assim, uma vez que não estão estabelecidas diretrizes para a monitorização das pacientes com CG após o parto, os autores defendem que todas as doentes devem ser avaliadas neste período, de forma a excluir o desenvolvimento de doenças hepáticas a longo prazo ou mesmo doenças hepáticas pré-existentes (84).

A taxa de recorrência da CG em gravidezes subsequentes é extremamente elevada, ocorrendo em até 90% dos casos, tendencialmente numa idade gestacional mais precoce (1, 8, 37). Além disso, mulheres com antecedentes de CG apresentam risco aumentado de colestase hepática secundária à toma de estrogénios exógenos (5, 8, 37). Deste modo, contraceptivos orais que contenham estrogénio devem ser evitados, devendo-se dar primazia à contraceção progestativa, ou mesmo métodos não hormonais (8).

Quanto à amamentação, até ao momento não existe nenhuma evidência que contraindique a amamentação por parte destas mães aos seus filhos (5).

Relativamente ao prognóstico das crianças resultantes da gravidez complicada por CG, há estudos que demonstram que estas apresentam aos 16 anos maiores taxas de dislipidémia e índice de massa corporal aumentado, comparativamente com crianças provenientes de gravidezes sem complicações (85). Em modelos de ratos, demonstrou-se que filhos de mães com CG apresentavam alteração dos níveis de neuropeptídeo Y hipotalâmico e pró-opiomelanocortina, sugerindo assim o mecanismo que conduz ao apetite aumentado nestas crianças, e suas repercussões (6).

7. Conclusão

A CG é uma complicação hepática exclusiva da gravidez, cuja incidência e prevalência variam em função da etnia e distribuição geográfica. Alguns fatores de risco, entre os quais se destaca a história prévia de CG, também se associam a uma maior incidência desta patologia.

A comunidade científica tem apontado vários possíveis agentes etiológicos para a CG, contudo, a sua etiopatogenia ainda não está totalmente esclarecida. Pensa-se que a CG seja uma doença multifatorial, envolvendo a interação de fatores genéticos, hormonais e ambientais.

À luz da evidência atual, não existe consenso acerca dos critérios de diagnóstico da CG. Assim, esta permanece um diagnóstico de exclusão, baseando-se na presença de prurido e elevação de TSBAs e/ou transaminases. Dadas as dificuldades diagnósticas, alguns estudos têm sido realizados com o intuito de encontrar biomarcadores alternativos, para além dos TSBAs e das transaminases. A autotaxina sérica tem sido indicada como um marcador diagnóstico altamente sensível e específico, todavia, ainda pouco disponível na prática clínica. O rácio UCDA/LCA, a expressão de NOS, a glutathione S-transferase, lncRNAs, miRNAs, metabolitos sulfatados de progesterona e o ácido glicocólico correspondem a outros potenciais alvos diagnósticos, que necessitam de ser mais estudados, no sentido de comprovar a sua eficácia diagnóstica.

A CG acarreta consequência fetais e maternas, contudo, é o feto que está sujeito a complicações mais graves e frequentes, nomeadamente MFIU. O mecanismo e os fatores preditores para estas consequências perinatais têm sido estudados, porém, até ao momento os níveis de TSBAs constituem o único meio de avaliar o risco de resultados perinatais adversos numa gravidez com CG, sendo que os limiares de concentrações para a ocorrência de tais eventos ainda são alvo de discussão. Deste modo, é necessária uma investigação mais abrangente neste sentido, de forma a estabelecerem-se diretrizes acerca da vigilância e abordagem preventiva destas gestações.

Uma vez estabelecido o diagnóstico, o tratamento deve ser instituído o mais rapidamente possível, de forma a aliviar a sintomatologia materna, mas principalmente reduzir o risco de morbimortalidade perinatal. Segundo as evidências atuais, não existe consenso sobre a estratégia terapêutica a adotar nas grávidas com CG. O UCDA é o fármaco mais prescrito para o tratamento desta doença, no entanto, os dados alusivos à sua efetividade, seja na resolução dos sintomas maternos e redução dos níveis de TSBAs, seja na diminuição de eventos perinatais adversos, são muito ambíguos. Outros agentes terapêuticos têm sido estudados, mas nenhum deles mostrou ser superior ao UCDA, pelo que é necessário aprofundar o conhecimento a este nível, a fim de encontrar novas armas terapêuticas.

8. Agradecimentos

À Doutora Ana Luísa Fialho Amaral de Areia, a minha orientadora, e à Professora Doutora Anabela Mota Pinto, a minha coorientadora, que prontamente se disponibilizaram a orientar o meu trabalho. Por todos os conselhos, esclarecimento de dúvidas e total disponibilidade que sempre revelaram para comigo, o meu muito obrigada.

Aos meus pais e irmão, por estarem sempre disponíveis para mim, pelo seu apoio fundamental em todas as fases da minha vida, incluindo na realização deste trabalho.

Ao Diogo, pelo seu apoio e por me fazer sempre acreditar que sou capaz de alcançar os meus objetivos.

Às minhas amigas, por todo o seu apoio ao longo das várias etapas do meu percurso no curso de Medicina, nomeadamente neste projeto.

Por fim, a todos que, mesmo não estando individualmente nomeados, foram importantes para a realização deste trabalho.

9. Bibliografia

1. J P, W J. Intrahepatic Cholestasis in Pregnancy: Review of the Literature. *Journal of clinical medicine*. 2020;9(5).
2. C W, V G. Intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Obstetrics and gynecology*. 2014;124(1).
3. XX G, MY Y, Y L, JY L, LL, W C, et al. Prevalence and risk factors of intrahepatic cholestasis of pregnancy in a Chinese population. *Scientific reports*. 2020;10(1).
4. AA A, KT A, RN R, GM H, JA I. Liver diseases in pregnancy: diseases not unique to pregnancy. *World journal of gastroenterology*. 2013;19(43).
5. S O, Y C, OV O, S Y. Review of a challenging clinical issue: Intrahepatic cholestasis of pregnancy. *World journal of gastroenterology*. 2015;21(23).
6. C O, C W. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: Recent advances. *Clinics in dermatology*. 2016;34(3).
7. A M, J L. The biochemical diagnosis of intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Obstetric medicine*. 2019;12(2).
8. S. PL, Sharma. *Pregnancy Intrahepatic Cholestasis*. 2021.
9. KR P, L X, BW M. Management of intrahepatic cholestasis in pregnancy. *Lancet (London, England)*. 2019;393(10174).
10. CW B. Liver Disease in Pregnancy: What's New. *Hepatology communications*. 2020;4(2).
11. SP L, O K, DK A. Immunological basis in the pathogenesis of intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Expert review of clinical immunology*. 2016;12(1).
12. SM J, AE K, E S. Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy. *Geburtshilfe und Frauenheilkunde*. 2021;81(8).
13. CS G-R, C G, A C, M C. Liver disease in pregnancy: Medical aspects and their implications for mother and child. *Annals of hepatology*. 2019;18(4).
14. N N, S F, N B, K A, B G, H K. Clinical profile and screening of exon 6 and 14 of ABCB4 gene in obstetric cholestasis patients at a tertiary care hospital in Rawalpindi, Pakistan. *JPMA The Journal of the Pakistan Medical Association*. 2021;71(6).
15. E S, M J, J P. New Insights in Genetic Cholestasis: From Molecular Mechanisms to Clinical Implications. *Canadian journal of gastroenterology & hepatology*. 2018;2018.
16. J X, Z L, Y S, Y S, H S, D C, et al. Molecular Pathogenesis of Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy. *Canadian journal of gastroenterology & hepatology*. 2021;2021.

17. K P, G K, J M, K D, M B, Z M, et al. The role of ABC transporters' gene polymorphism in the etiology of intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Ginekologia polska*. 2018;89(7).
18. JL B. Bile formation and secretion. *Comprehensive Physiology*. 2013;3(3).
19. T C, G Z, M W, M T. Role of nuclear receptors for bile acid metabolism, bile secretion, cholestasis, and gallstone disease. *Biochimica et biophysica acta*. 2011;1812(8).
20. VI R. Physiological and molecular biochemical mechanisms of bile formation. *World journal of gastroenterology*. 2013;19(42).
21. PH D, CA W, J C, J D, S C, R B, et al. A comprehensive analysis of common genetic variation around six candidate loci for intrahepatic cholestasis of pregnancy. *The American journal of gastroenterology*. 2014;109(1).
22. T K, LI P, PS R, CC H, A Z, M F, et al. Predictors of adverse neonatal outcomes in intrahepatic cholestasis of pregnancy. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2015;213(4).
23. A F, D C, R L, A M, E V, D C, et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: new insights into its pathogenesis. *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine : the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstetricians*. 2013;26(14).
24. R P, O R, PY B, Y C, C C, O C, et al. Genotype-phenotype relationships in the low-phospholipid-associated cholelithiasis syndrome: a study of 156 consecutive patients. *Hepatology (Baltimore, Md)*. 2013;58(3).
25. K K, H A, N K, M Y, M M, K O, et al. Successful management of severe intrahepatic cholestasis of pregnancy: report of a first Japanese case. *BMC gastroenterology*. 2014;14.
26. PH D, M S, J C, P T-H, A S, K N, et al. An expanded role for heterozygous mutations of ABCB4, ABCB11, ATP8B1, ABCC2 and TJP2 in intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Scientific reports*. 2017;7(1).
27. JY C. Bile acid metabolism and signaling. *Comprehensive Physiology*. 2013;3(3).
28. GA A, G Ö, O G. The role of genetic mutations in intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Taiwanese journal of obstetrics & gynecology*. 2020;59(5).
29. X L, H L, X Z, S X, L N, Z L, et al. Whole-exome sequencing reveals ANO8 as a genetic risk factor for intrahepatic cholestasis of pregnancy. *BMC pregnancy and childbirth*. 2020;20(1).

30. ZZ R, XW Z, YL D, MY Y. miR-148a-mediated estrogen-induced cholestasis in intrahepatic cholestasis of pregnancy: Role of PXR/MRP3. *PloS one*. 2017;12(6).
31. R C, GO C, AL B, T FG, MM GLL, D F, et al. Promoter DNA methylation of farnesoid X receptor and pregnane X receptor modulates the intrahepatic cholestasis of pregnancy phenotype. *PloS one*. 2014;9(1).
32. Y S, J C, J Z, CR L. Effect of Histone Deacetylase HDAC3 on Cytokines IL-18, IL-12 and TNF- α in Patients with Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy. *Cellular physiology and biochemistry : international journal of experimental cellular physiology, biochemistry, and pharmacology*. 2017;42(4).
33. S A-H, C W. Estradiol, farnesoid X receptor, and altered metabolism in pregnancy. *Hepatology (Baltimore, Md)*. 2014;60(6).
34. X S, A V, Y C, L V, R V, B Y, et al. Transcriptional dynamics of bile salt export pump during pregnancy: mechanisms and implications in intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Hepatology (Baltimore, Md)*. 2014;60(6).
35. S A-H, G P, A L-S, M T, O O, NA J, et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy levels of sulfated progesterone metabolites inhibit farnesoid X receptor resulting in a cholestatic phenotype. *Hepatology (Baltimore, Md)*. 2013;57(2).
36. S A-H, C O, T L, DD J, J C, PH D, et al. Prognostic and mechanistic potential of progesterone sulfates in intrahepatic cholestasis of pregnancy and pruritus gravidarum. *Hepatology (Baltimore, Md)*. 2016;63(4).
37. Z D, IM U, AH N. A clinical approach to intrahepatic cholestasis of pregnancy. *American journal of perinatology*. 2014;31(1).
38. H W, G K, M O, K D, M B, K P, et al. FokI vitamin D receptor polymorphism as a protective factor in intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Ginekologia polska*. 2020;91(12).
39. Y B, L S. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: Diagnosis and management. *Clinical liver disease*. 2014;4(3).
40. C K, M P. Pregnancy-associated liver disease: a curriculum-based review. *Frontline gastroenterology*. 2018;9(3).
41. NM L, CW B. Liver disease in pregnancy. *World journal of gastroenterology*. 2009;15(8).
42. M M, M C, S L, MB DC, V T. In search of an accurate evaluation of intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Scientifica*. 2012;2012.

43. C M, G C, T S, D N, C G. Total serum bile acids or serum bile acid profile, or both, for the diagnosis of intrahepatic cholestasis of pregnancy. The Cochrane database of systematic reviews. 2019;7(7).
44. K J, Z R, S J, G V, K L. Sensitivity and Specificity of Biochemical Tests for Diagnosis of Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy. *Annals of hepatology*. 2017;16(4).
45. S Z, S Z, J W, R D, P Z, F L, et al. Diagnostic and Prognostic Value of Long Noncoding RNAs as Potential Novel Biomarkers in Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy. *BioMed research international*. 2021;2021.
46. SE L, G C, MD C, VP T. Lithocholic acid as a biomarker of intrahepatic cholestasis of pregnancy during ursodeoxycholic acid treatment. *Annals of clinical biochemistry*. 2009;46(Pt 1).
47. Z C, Z S, L H, M L, Y F. Identification of Matrix Metalloproteinase-2 and 9 as Biomarker of Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy. *Annals of hepatology*. 2017;16(2).
48. Y W, L Z, D X, L G, Y L, B L, et al. Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy Is Associated with Reduced Nitric Oxide Synthase (iNOS) in Plasma and Placentas: A Pilot Study. *Medical science monitor : international medical journal of experimental and clinical research*. 2021;27.
49. J H, L L, Y G, L Z, X G, X L, et al. Linc02527 promoted autophagy in Intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Cell death & disease*. 2018;9(10).
50. L M, XQ Z, DX Z, Y C, LL D, T Y, et al. Feasibility of urinary microRNA profiling detection in intrahepatic cholestasis of pregnancy and its potential as a non-invasive biomarker. *Scientific reports*. 2016;6.
51. C F, Y X. Value of Serum Glycocholic Acid and Total Bile Acids in Predicting Maternal and Perinatal Outcomes in Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy. *Journal of healthcare engineering*. 2021;2021.
52. M G-L, PK W, E W-O, M K. Evaluation of predictive value of biochemical markers for adverse obstetrics outcomes in pregnancies complicated by cholestasis. *Ginekologia polska*. 2020;91(5).
53. V G, LC C, PT S, PJ S, M K, C W. Association of severe intrahepatic cholestasis of pregnancy with adverse pregnancy outcomes: a prospective population-based case-control study. *Hepatology (Baltimore, Md)*. 2014;59(4).
54. H C, Y Z, DR D, HY H, J D, J L. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: biochemical predictors of adverse perinatal outcomes. *Journal of Huazhong University of*

Science and Technology Medical sciences = Hua zhong ke ji da xue xue bao Yi xue Ying De wen ban = Huazhong keji daxue xuebao Yixue Yingdewen ban. 2013;33(3).

55. M R, J V, A C, P B, P R, L B. Fetal outcomes in pregnancies complicated by intrahepatic cholestasis of pregnancy in a Northern California cohort. *PloS one*. 2012;7(3).

56. C O, P T S, A S, V G, C D I, J C, et al. Association of adverse perinatal outcomes of intrahepatic cholestasis of pregnancy with biochemical markers: results of aggregate and individual patient data meta-analyses. *Lancet (London, England)*. 2019;393(10174).

57. A G, H U M, L A M. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: Relationships between bile acid levels and fetal complication rates. *Hepatology (Baltimore, Md)*. 2004;40(2).

58. E I, I D, D A, T S, M G, S M, et al. Bile acids and their respective conjugates elicit different responses in neonatal cardiomyocytes: role of Gi protein, muscarinic receptors and TGR5. *Scientific reports*. 2018;8(1).

59. M C E, M A F, C O, M D, C W, J J G M, et al. Relationship between early onset severe intrahepatic cholestasis of pregnancy and higher risk of meconium-stained fluid. *PloS one*. 2017;12(4).

60. E H, E L, E P, V K, D D L, C W, et al. Role of macrophages in bile acid-induced inflammatory response of fetal lung during maternal cholestasis. *Journal of molecular medicine (Berlin, Germany)*. 2014;92(4).

61. M G M, C R, P H D, J C, M M, N M K, et al. The metabolic profile of intrahepatic cholestasis of pregnancy is associated with impaired glucose tolerance, dyslipidemia, and increased fetal growth. *Diabetes care*. 2015;38(2).

62. E B, S M, V N, H M F, L B M, J C, et al. Maternal glucose homeostasis is impaired in mouse models of gestational cholestasis. *Scientific reports*. 2020;10(1).

63. Y Z, L L, D W V, Y X, S X. Ursodeoxycholic Acid and S-adenosylmethionine for the Treatment of Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy: A Meta-analysis. *Hepatitis monthly*. 2016;16(8).

64. L Z, X H L, H B Q, Z L, X D F, L C, et al. Ursodeoxycholic acid and S-adenosylmethionine in the treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy: a multi-centered randomized controlled trial. *European review for medical and pharmacological sciences*. 2015;19(19).

65. J F, P T S, A S, E J, P H D, J C, et al. Ursodeoxycholic acid in intrahepatic cholestasis of pregnancy: a secondary analysis of the PITCHES trial. *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology*. 2021;128(6).

66. RH L, None MG, TD M, CM P. Society for Maternal-Fetal Medicine Consult Series #53: Intrahepatic cholestasis of pregnancy: Replaces Consult #13, April 2011. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2021;224(2).
67. LC C, JL B, A S, L L, E J, PH D, et al. Ursodeoxycholic acid versus placebo in women with intrahepatic cholestasis of pregnancy (PITCHES): a randomised controlled trial. *Lancet (London, England)*. 2019;394(10201).
68. LC C, J C, PH D, J D, R H, JL B, et al. Ursodeoxycholic acid versus placebo in the treatment of women with intrahepatic cholestasis of pregnancy (ICP) to improve perinatal outcomes: protocol for a randomised controlled trial (PITCHES). *Trials*. 2018;19(1).
69. KF W, LC C, WM H, P M, JG T. Pharmacological interventions for treating intrahepatic cholestasis of pregnancy. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2020;7(7).
70. T K, R O, S H, Y A, K S, A M, et al. Ursodeoxycholic acid stabilizes the bile salt export pump in the apical membrane in MDCK II cells. *Journal of gastroenterology*. 2014;49(5).
71. C O, J S, PT S, K P, NJ W, G A, et al. Ursodeoxycholic acid in intrahepatic cholestasis of pregnancy: a systematic review and individual participant data meta-analysis. *The lancet Gastroenterology & hepatology*. 2021;6(7).
72. X K, Y K, F Z, T W, J Y. Evaluating the effectiveness and safety of ursodeoxycholic acid in treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy: A meta-analysis (a prisma-compliant study). *Medicine*. 2016;95(40).
73. S GM, M D, M M. The effects of ursodeoxycholic acid treatment for intrahepatic cholestasis of pregnancy on maternal and fetal outcomes: a meta-analysis including non-randomized studies. *Journal of obstetrics and gynaecology Canada : JOGC = Journal d'obstetrique et gynecologie du Canada : JOGC*. 2014;36(7).
74. V G, P M, SJ M, W H, JG T. Interventions for treating cholestasis in pregnancy. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2013;2013(6).
75. LC C, V G, PT S, J C, C W, JG T. Ursodeoxycholic acid versus placebo, and early term delivery versus expectant management, in women with intrahepatic cholestasis of pregnancy: semifactorial randomised clinical trial. *BMJ (Clinical research ed)*. 2012;344.
76. Y B, L S, HB R, A G, J K, T B, et al. Efficacy of ursodeoxycholic acid in treating intrahepatic cholestasis of pregnancy: a meta-analysis. *Gastroenterology*. 2012;143(6).
77. T B. S-Adenosyl-L-methionine (SAME): from the bench to the bedside--molecular basis of a pleiotropic molecule. *The American journal of clinical nutrition*. 2002;76(5).

78. QM A, CP D. S-adenosylmethionine (SAME) therapy in liver disease: a review of current evidence and clinical utility. *Journal of hepatology*. 2012;57(5).
79. J G, Y W, N W, Y B, D S. Celastrol Attenuates Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy by Inhibiting Matrix Metalloproteinases-2 and 9. *Annals of hepatology*. 2019;18(1).
80. O O, G O, G O, M Y, MS B. Outpatient versus inpatient follow-up for intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Clinical and experimental hepatology*. 2019;5(4).
81. C A, C D, H L, V D, E S, F P, et al. Perinatal outcomes of intrahepatic cholestasis during pregnancy: An 8-year case-control study. *PloS one*. 2020;15(2).
82. ACOG Committee Opinion No. 764: Medically Indicated Late-Preterm and Early-Term Deliveries. *Obstetrics and gynecology*. 2019;133(2).
83. HU M, E WS, JF L, O S. Intrahepatic cholestasis of pregnancy and associated hepatobiliary disease: a population-based cohort study. *Hepatology (Baltimore, Md)*. 2013;58(4).
84. E M, A B, E R, D D, D A, K S, et al. Burden of Future Liver Abnormalities in Patients With Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy. *The American journal of gastroenterology*. 2021;116(3).
85. G P, S A-H, E N, O B, BM O, V N, et al. Maternal cholestasis during pregnancy programs metabolic disease in offspring. *The Journal of clinical investigation*. 2013;123(7).