

Colestase intra-hepática gestacional: uma revisão narrativa

Intrahepatic cholestasis of pregnancy: a narrative review

Colestasis intrahepática del embarazo: una revisión narrativa

Mariah Fernandes Albuquerque¹, Juan Eduardo Rios Rodriguez¹, Alexia Aina de Freitas Sousa², Ana Paula de Siqueira Moreira Gil², Rodrigo Oliveira Farias², Ana Paula Oliveira Pinto¹.

RESUMO

Objetivo: Realizar análise e revisão dos principais artigos disponíveis sobre Colestase Intrahepática Gestacional (CIG), discorrendo sobre a influência genética, fatores de risco associados, diagnóstico e tratamento. **Revisão bibliográfica:** A CIG é um distúrbio que leva ao aumento sérico de ácido biliar, geralmente acometendo mulheres gestantes no último trimestre da gravidez. Possui manifestações clínicas variáveis, sendo o prurido em superfície palmar e plantar a associação mais comumente encontrada. Para realizar o diagnóstico é preciso levar em considerações os achados clínicos e laboratoriais, além de afastar outras causas como cálculos em vias biliares e colelitíase. O tratamento depende do período gestacional em que se encontra a mulher, sendo a interrupção da gestação através do parto o tratamento definitivo. Entretanto caso não seja possível, o tratamento clínico de controle de sintomas é feito com ácido ursodesoxicólico, em dose-padrão de 300mg três vezes ao dia. **Considerações finais:** Apesar de ser uma complicação rara, a CIG pode levar a desfechos materno-fetais desfavoráveis, com necessidade de acompanhamento médico durante a gravidez para diagnóstico e tratamento.

Palavras-chave: Obstetrícia, Colestase intra-hepática, Gravidez de alto risco.

ABSTRACT

Objective: To perform analysis and review of the main articles available on Gestational Intrahepatic Cholestasis (GIC), discussing the genetic influence, associated risk factors, diagnosis and treatment. **Bibliographic review:** GIC is a disorder that leads to an increase in serum bile acid, usually affecting pregnant women in the last trimester of pregnancy. It has variable clinical manifestations, with itching on the palmar and plantar surfaces being the most commonly found association. To make the diagnosis, it is necessary to take into account the clinical and laboratory findings, besides ruling out other causes such as gallstones and cholelithiasis. The treatment depends on the gestational period in which the woman is, and the interruption of pregnancy through childbirth is the definitive treatment. However, if this is not possible, clinical treatment for symptom control is done with ursodeoxycholic acid, in a standard dose of 300mg three times a day. **Final considerations:** Despite being a rare complication, IGC can lead to unfavorable maternal and fetal outcomes, requiring medical follow-up during pregnancy for diagnosis and treatment.

Keywords: Obstetrics, Cholestasis intrahepatic, Pregnancy high-risk.

RESUMEN

Objetivo: Realizar análisis y revisión de los principales artículos disponibles sobre Colestasis Intrahepática del Embarazo (CIE), discutiendo la influencia genética, factores de riesgo asociados, diagnóstico y

¹ Hospital Universitário Getúlio Vargas, Manaus - AM.

² Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Amazonas, Manaus - AM.

tratamiento. **Revisión bibliográfica:** La CIE es un trastorno que conduce a un aumento de los ácidos biliares séricos, que suele afectar a mujeres embarazadas en el último trimestre del embarazo. Tiene manifestaciones clínicas variables, siendo el prurito en las superficies palmar y plantar la asociación más frecuente. Para realizar el diagnóstico es necesario tener en cuenta los hallazgos clínicos y de laboratorio, además de descartar otras causas como cálculos biliares y colestasis. El tratamiento depende del periodo gestacional en el que se encuentre la mujer, siendo la interrupción del embarazo por parto el tratamiento definitivo. Sin embargo, si esto no es posible, el tratamiento clínico para el control de los síntomas se realiza con ácido ursodesoxicólico, en una dosis estándar de 300 mg tres veces al día. **Consideraciones finales:** A pesar de ser una complicación poco frecuente, la IGC puede conducir a resultados maternos y fetales desfavorables, lo que requiere un seguimiento médico durante el embarazo para su diagnóstico y tratamiento.

Palabras clave: Obstetricia, Colestasis intrahepática, Embarazo de alto riesgo.

INTRODUÇÃO

Inúmeras são as adaptações que ocorrem em todo o corpo da mulher durante a gestação. Apesar de serem necessárias modificações fisiológicas para possibilitar o desenvolvimento do feto, durante o período gestacional pode haver também alterações patológicas que são capazes de trazer impactos relevantes na saúde do binômio mãe-feto, razão pela qual é importante realizar um pré-natal adequado e direcionar atenção a estes eventos (SMITH DD e ROOD KM, 2020).

Nesse período ocorre uma grande elevação nos níveis séricos de progesterona, devido à produção placentária, atingindo o auge no terceiro trimestre e, posteriormente, com redução progressiva após o parto. Todo o organismo materno sofre influência desse hormônio e dentre os locais em que a progesterona atua estão o fígado e as vias biliares. Geralmente, ocorre elevação de fosfatase alcalina, mantendo-se normais os níveis de transaminases, gamaglutil transferase, bilirrubinas e ácido biliar, que, caso estejam fora dos valores de normalidade, podem ser indicativos de processos patológicos, indicando a necessidade de melhor investigação (PIECHOTA J e JELSKI W, 2020; VARLAS VN, et al., 2021; SASAMORI Y, et al., 2020).

Existem doenças hepáticas específicas da gestação, ou seja, que tendem a iniciar durante esse período, sem história materna prévia de disfunção hepática, e a ser solucionadas após o parto, não acontecendo em mulheres não gestantes. Alguns exemplos são a pré-eclâmpsia, que pode evoluir para a temida Síndrome HELLP (hemólise, enzimas hepáticas elevadas, baixa contagem de plaquetas), e a hiperêmese gravídica. Outra causa de disfunção hepática durante a gestação é a Colestase Intra-hepática Gestacional (CIG) (SASAMORI Y, et al., 2020; KATAREY D e WESTBROOK RH, 2020).

Desta forma, o seguinte trabalho teve como objetivo revisar as principais características epidemiológicas e fisiopatológicas da Colestase Intra-hepática gestacional, mas focando principalmente na clínica envolvendo sinais, sintomas e exames que ajudam a chegar no diagnóstico e por fim o tratamento, evitando assim possíveis desfechos desfavoráveis para o binômio materno fetal.

REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Em conceito, a colestase intra-hepática da gestação é uma desordem que ocorre mais comumente no terceiro trimestre e possui remissão espontânea pós o parto, e é definida como a presença de níveis séricos elevados de ácido biliar, associado a prurido como sintoma mais frequentemente relatado. Os mecanismos fisiopatológicos desta doença ainda não foram totalmente esclarecidos. Existe uma relação entre a mutação da proteína MDR3 e a CIG, principalmente em casos de doença de maior gravidade. Também, estudos de análise molecular sugerem que mutações nos genes ATP8B1, ABCB4 e ABCB11, relacionados com níveis intracelulares de ácido biliar, podem estar envolvidos no desenvolvimento da doença, indicando, assim, possível predisposição genética para o desenvolvimento de colestase gestacional. Ademais, sabe-se que a microbiota intestinal regula genes que atuam no metabolismo dos ácidos biliares, sendo a disbiose geralmente associada com sintomas de colestase (AYDIN GA, et al., 2020; LI R, et al., 2020; PIECHOTA J e JELSKI W, 2020).

Quanto à distribuição, é mais comum em países asiáticos e da América do Sul, com atenção para o Chile, enquanto que nos demais países do continente americano e no oeste da Europa a prevalência de colestase intra-hepática gestacional é bastante reduzida. É importante também considerar questões étnicas como influenciadores da distribuição da doença dentro de um mesmo país, tendo em vista relatos israelenses de maior prevalência no norte do país e na população cristã, em detrimento a outras regiões do país e outros grupos religiosos (WOLF MF, et al., 2022).

Existem fatores de risco que contribuem para que uma gestante esteja mais propensa a desenvolver colestase intra-hepática durante a gestação. Especula-se que o uso de métodos anticoncepcionais hormonais orais, multiparidade e história familiar possuam contribuição para a instalação da CIG. Em uma população chinesa, foi observado que a idade materna abaixo de 25 anos ou acima de 35 contribuem para maior prevalência de CIG. O Índice de Massa Corporal (IMC) pré-gestacional abaixo de 21,5 ou acima de 23, acompanhado de baixo ganho de peso durante a gestação, eram também características presentes em uma quantidade significativa das gestantes do estudo. Por fim, gemelaridade e multiparidade também aumentam a probabilidade do desenvolvimento da doença (SASAMORI Y, et al., 2020; GAO XX, et al., 2020).

Apesar de, geralmente, não haver história prévia de distúrbios hepato biliares na maioria das mulheres acometidas pela CIG, sabe-se que, quando presentes, estes configuram fatores de risco para o surgimento de colestase intra-hepática gestacional. Mulheres portadoras de hepatites virais, devido ao estado pró-inflamatório causado pela doença, estão mais susceptíveis ao desenvolvimento de colestase gestacional, assim como ocorre com história de colelitíase. Por outro lado, em gestantes que desenvolveram a CIG, existe um risco aumentado para a infecção pelo HBV. Assim, é importante realizar o rastreio de doenças hepáticas preexistentes durante o acompanhamento dessas gestantes (PHILLIPS J e SENARATNE S, 2021; JIANG R, et al., 2020; VARLAS VN, et al., 2021).

Alguns fatores de risco estão associados a doença de maior gravidade. Dados da literatura apontam, principalmente, níveis de ácido biliar acima de 40 $\mu\text{mol/L}$, diabetes mellitus prévio a gestação, antecedente de colestase intra-hepática gestacional em gravidezes anteriores e história prévia de colecistectomia e de uso de tabaco. Assim, pacientes que desenvolvem CIG que possuem esses fatores de risco estão mais susceptíveis ao desenvolvimento de doença grave. A ocorrência de CIG em uma gestação eleva também a recorrência da doença em gestações posteriores, geralmente de mais gravidade nos eventos futuros. (PIECHOTA J e JELSKI W, 2020; MASHBURN S, et al., 2021).

A CIG pode causar quadros clínicos diversos entre as gestantes. Notavelmente, o sintoma mais relatado por estas gestantes é o prurido. Pode acometer qualquer área do corpo, porém possui predileção pela superfície palmar das mãos e plantar dos pés. Ordinariamente, tem início a partir do terceiro trimestre ou ao final do segundo, devido à crescente concentração sérica de esteroides sexuais, que interferem no metabolismo dos ácidos biliares; apesar disso, a intensidade do sintoma não é proporcional aos níveis de ácido biliar. É comum que, à noite, o sintoma seja mais incômodo, o que pode interferir na qualidade do sono da gestante e culmine com irritabilidade ao longo do dia. Ao exame físico, pode ser traduzido por meio de escoriações cutâneas. Em cerca de 10 a 25% dos casos, pode haver o surgimento de icterícia em até 4 semanas do início do prurido. Sintomas possíveis, porém menos frequentes, são dor abdominal, náuseas, vômitos, esteatorreia, perda de apetite, colúria e acolia fecal. A anamnese e o exame físico devem ser feitos de forma rigorosa, uma vez que o diagnóstico se dá pelo quadro clínico associado aos exames complementares (PIECHOTA J e JELSKI W, 2020; VARLAS VN, et al., 2021; BARTOLONE S e ALEXIS R, 2022).

Não existe nenhum parâmetro laboratorial que, isoladamente, seja capaz de fechar diagnóstico para CIG de forma confiável, uma vez que inúmeras causas podem levar a alteração desses marcadores. Em provas laboratoriais, o indicador mais comumente alterado é o ácido biliar. A associação de níveis de ácido biliar acima de 10 $\mu\text{mol/L}$ e a presença de prurido são achados fortemente sugestivos de colestase intra-hepática da gestação. O valor de normalidade dos ácidos biliares é de até 10 $\mu\text{mol/L}$ e a gravidade da doença pode ser classificada de acordo com os valores séricos encontrados. Em pacientes com doença leve, geralmente a concentração está abaixo de 40 $\mu\text{mol/L}$, enquanto que na doença severa os valores estão acima de 40

$\mu\text{mol/L}$. Outras classificações, entretanto, consideram a categoria moderada para valores de ácidos biliares de 40 a 99 $\mu\text{mol/L}$, enquanto valores de 10 até 39 $\mu\text{mol/L}$ configuram doença leve e níveis a partir de 100, doença grave (HUANG X, et al., 2021; MASHBURN S, et al., 2021).

Outro marcador que pode ser utilizado para investigação laboratorial da doença é o Desidrogenase Láctica (DHL). A enzima funciona como indicador de dano hepatocitário e, em estudo, foi constatado que os níveis séricos de DHL em mulheres que desenvolveram CIG são expressivamente maiores quando comparados com os de gestantes saudáveis, tal qual geralmente ocorre com o ácido biliar total. Estudos também foram feitos em relação ao valor de adipocinas no diagnóstico da colestase intra-hepática gravídica, evidenciando maiores valores em gestantes portadoras da doença em relação ao grupo controle. Entretanto, ainda é cedo para afirmar que o DHL ou as adipocinas podem ser usadas como parâmetros diagnósticos na CIG como de igual relevância ou substitutos do ácido biliar. Valores de bilirrubina direta podem estar elevados, bem como os de transaminases também estão com frequência, e estas, por serem mais específicas que outros marcadores e de acesso pouco custoso, são bastante úteis no rastreamento da CIG (PIECHOTA J e JELSKI W, 2020; YURTCU N, et al., 2022; HUANG X, et al., 2020).

Para chegar ao diagnóstico de CIG, é importante afastar outras causas dos sintomas apresentados pela gestante e os respectivos resultados de exames laboratoriais, principalmente em ocasiões em que as manifestações clínicas sejam incomuns. Além disso, a resistência ao tratamento e duração dos sintomas e alterações laboratoriais em períodos prolongados após o parto são sinais de que é prudente realizar a busca por outros diagnósticos. O uso de exame de ultrassonografia pode ser utilizado para investigar outras doenças de fígado e vias biliares. Em estudos realizados com mulheres sob suspeita de CIG, alguns achados foram colelitíase, pólipos e dilatação de vias biliares. Entretanto, na maioria das mulheres que foram submetidas a esse exame, não foram evidenciadas anormalidades ao exame. É importante, também, investigar a presença de infecções virais. Nos mesmos estudos mencionados anteriormente, foi realizado o rastreamento para hepatite virais, Citomegalovírus (CMV), infecção pelos Vírus Herpes Simples (HSV) e Epstein-Barr (EBV). Contudo, nas mulheres que foram testadas, os exames comprovaram doenças virais em um número muito pequeno de gestantes (CONTI-RAMSDEN F, et al., 2020; DONET A, et al., 2020).

A colestase intra-hepática gestacional está relacionada a alguns desfechos maternos desfavoráveis. A elevada concentração de ácido biliar ocasionada pela CIG leva a um estado de liberação de radicais livres, de forma parecida ao que ocorre na pré-eclâmpsia, de forma que esta costuma ser uma das complicações maternas da colestase intra-hepática da gestação. O desenvolvimento de diabetes mellitus gestacional (DMG) também é descrito como outra possível complicação, principalmente em pacientes acima do peso e de idade maior, devido ao provável efeito de gliconeogênese e alterações na sensibilidade da insulina. Em gestantes, a esteatose hepática não alcoólica está associada a estas complicações, bem como hemorragia pós-parto. Entretanto, não há estudos significativos na literatura evidenciando esta doença como um fator predisponente ao desenvolvimento de colestase intra-hepática da gestação (KATAREY D e WESTBROOK RH, 2020; LIU C, et al., 2020; MASHBURN S, et al., 2021; SARKAR M, et al., 2020; PHILLIPS J e SENARATNE S, 2020).

É importante, da mesma forma, levar em conta o impacto de aspectos emocionais relacionados ao diagnóstico, tanto por conta dos sintomas maternos, sensação de vulnerabilidade e preocupação da gestante com a própria saúde quanto pela ansiedade gerada pelos possíveis e preocupantes desfechos fetais. É sabido que, quanto maior a quantidade de ácido biliar presente no sangue materno, mais vulnerável está o feto às complicações da doença. Geralmente, os desfechos fetais adversos são mais frequentes com concentração sérica acima de 40 $\mu\text{mol/L}$ de ácido biliar. Este age no miométrio e é capaz de ultrapassar a barreira placentária e se depositar nos tecidos do feto, possibilitando chances maiores de parto prematuro, líquido amniótico meconial, menor peso ao nascer e síndrome da angústia respiratória neonatal. Nos piores casos, pode ocorrer óbito fetal (BARTOLONE S e ALEXIS R, 2022; MASHBURN S, et al., 2021; VARLAS VN, et al., 2021; LIU C, et al., 2020).

Tratamento

O tratamento pode ser dividido de acordo com o período gestacional. Caso o quadro inicie partir da 36ª semana, há preferência pela indução ao parto, devido a taxa de complicações neonatais do aumento de nível

dos ácidos biliares em comparação com as complicações de realizar uma abreviação do parto (SMITH DD e ROOD KM, 2020).

No entanto, antes de 36 semanas, o tratamento clínico é a opção inicial. Atualmente, o único tratamento para colestase gestacional é o ácido ursodesoxicólico (ursacol), com uso padrão em dose de 300 miligramas três vezes dia ou 10-15 mg/kg/dia, dose dividida em duas a três administrações. O uso deste medicamento está associado a um melhor controle dos sintomas, principalmente o prurido, além de melhor o prognóstico fetal e diminuir chances de complicações ao feto, como parto prematuro. A duração do tratamento e sua dosagem depende apenas do controle dos sintomas, pelo menos até o final da gestação. Em casos refratários, há opções de medicações para associar ao ácido ursodesoxicólico, dentre os quais podemos citar a S-adenosil-metionina, colestiramina e principalmente a rifampicina. No entanto, nenhuma destas medicações tem comprovação por estudos com grandes populações, mas já eram utilizados antes do estabelecimento do ursacol, e só devem ser prescritas em casos excepcionais. Outras drogas também são opções com a falha do ursacol, como o hidroxizine, mas sem nenhuma comprovação científica (PIECHOTA e JELSKI W, 2020; VARLAS VN, et al., 2021).

Parto

O tratamento definitivo para a resolução da colestase gestacional é o término da gestação. A abreviação gestacional é indicada principalmente em casos de aumento sérico de ácidos biliares. Em casos de níveis máximos de ácidos biliares até 40 micromol/L, recomenda-se a abreviação entre a 37ª e 38ª semana gestacional. Em níveis entre 41 e 99 micromol/L há recomendação de abreviação a partir da 36ª semana de gestação. Em casos acima de 100 micromol/L a abreviação pode ocorrer na 36ª semana, no entanto, há possibilidade de realizar o final da gestação antes deste período em situações específicas, como: prurido intenso sem melhora com tratamento clínico com ursacol, piora da função hepática (aumento de transaminases) ou pacientes com história de complicações fetais em gestação anterior devido a colestase gestacional (SAAD AF, et al., 2021; PIECHOTA J, et al., 2022).

Não há considerações específicas para a técnica de abreviação de gestação, assim como não há contraindicação para aleitamento no puerpério. Em relação ao pós-operatório, os níveis de ácido biliar diminuem em poucos dias após o fim da gestação, assim como os sintomas. Não há necessidade de dosagem seriada de ácidos de rotina, apenas quando não há diminuição dos sintomas. É necessário a investigação de alterações das vias biliares e hepáticas, como cálculos de vesícula e via biliar, hepatite C, fibrose, colangite, doenças pancreáticas, até câncer hepatobiliar, devido a lesão constante destes órgãos durante a gestação (SASAMORI Y, et al., 2020).

Diagnósticos diferenciais

Os diagnósticos diferenciais são diversos e podem ser divididos como dermatológicos e obstrutivos. Os obstrutivos estão associados a doença litíase de vesícula e via biliar. Durante a gravidez, o aumento de estrogênio e progesterona aumentam principalmente a estase da via biliar pelo relaxamento da musculatura lisa. Isso cria uma alteração da concentração de colesterol na bile. A formação de cálculos em via biliar depende de um equilíbrio entre sais biliares, lecitina e colesterol, no entanto, mesmo estes três componentes estando em concentrações basais, a própria estase de bile causada pela alteração hormonal gestacional serve como fator de risco importante no desenvolvimento de cálculos (CELAJ S e KOURKOUMPETIS T; 2021).

A princípio, a colelitíase causa apenas cólica biliar, dor em hipocôndrio direito que irradia para região dorsal, e melhora com analgésicos comuns. Na maioria dos casos, principalmente na falta de sintomas inflamatórios sistêmicos, sinais infecciosos ou outra injúria orgânica, a colecistectomia pode ser realizada no último trimestre da gravidez ou no puerpério, preferencialmente por via laparoscópica. Caso haja evolução para uma colecistite, caracterizada com dor em hipocôndrio direito com sinais sistêmicos de inflamação ou alteração de parede vesicular identificada em exames de imagem, a indicação é cirúrgica independentemente da idade gestacional. Em estudo recente, no entanto, foi aventado a possibilidade de realizar tratamento não operatório para colecistite aguda. No entanto, no mesmo estudo foi identificado que este método de

tratamento está relacionado ao aumento de morbimortalidade, complicações materno fetais, parto prematuro e baixo crescimento neonatal, sendo não indicado pelo mesmo estudo (GALLAHER JR e CHARLES A, 2022; RIOS-DIAZ AJ, et al., 2020).

Um outro diagnóstico diferencial é uma complicação da colelitíase, considerando que a principal causa de coledocolitíase é a migração de cálculos de origem vesicular. As manifestações clínicas se baseiam em sinais colestáticos, gerando seguindo uma sequência: icterícia, colúria, acolia fecal e prurido (PIETERS A, et.al. 2021). Um ponto importante é a característica da icterícia de ser flutuante, devido à irregularidade da superfície do cálculo e a passagem parcial de bile pelo ducto colédoco, diferente, por exemplo, de tumores periampulares, que apresentam icterícia progressiva, mesmo que a frequência destes na gestação não seja estudada (FUSAROLI P e LISOTTI A, 2021; BOVE A, et al., 2018).

Em contraste à colestase gravídica, na coledocolitíase há aumento de bilirrubinas totais e de direta, assim como fosfatase alcalina e Gama-GT, sem relação direta de aumento de ácidos biliares. A diferenciação entre os dois diagnósticos pode ser feita de maneira clínica, já que a sequência de sinais e sintomas entre as duas etiologias são distintas, com o prurido isolado de surgimento precoce em relação aos outros sinais colestáticos. Em caso de dúvidas diagnósticas, como icterícia associada a prurido precoce, a utilização de ultrassonografia de abdômen para descartar dilatação de vias biliares. Caso seja necessário prosseguir a investigação, o melhor exame para avaliação apenas diagnóstica é a ressonância magnética de vias Biliares. (CELAJ S e KOURKOUMPETIS T, 2021).

Em caso de presença de cálculos em vias biliares associado ou não à pancreatite aguda de qualquer grau, o tratamento padrão ouro é a Colangiopancreatografia Retrógrada Endoscópica (CPRE) (BUXBAUM JL, et al., 2019). Sendo um procedimento endoscópico, minimamente invasivo, sua realização independe de período gestacional, mas deve ser avaliada cautelosamente devido a suas complicações pós procedimento, como a própria pancreatite. A utilização desta abordagem extrai os cálculos da via biliar, adiando a necessidade de tratamento cirúrgico em casos em que não haja alguma característica de urgência, como colecistite, mas não trata a principal causa primária de coledocolitíase, sendo necessária avaliação para colecistectomia após a gestação se possível (NEUHAUS H, 2021).

Já quando avaliamos o prurido de maneira isolada, um diagnóstico diferencial a ser descartado é o pênfigo gestacional, também conhecida como herpes gestacional, caracterizada como alterações cutâneas polimórficas bolhosas de natureza autoimune, associadas ao IgG4. Mesmo sendo uma doença extremamente rara, com incidência de 1-60,000 gestações, sua clínica e fisiopatologia já são bem estabelecidas. Inicialmente, há o aparecimento de pápulas e placas eczematosas em região abdominal, evoluindo para membros e, por fim, se estabelecendo com lesões similares a pênfigo bolhoso. O diagnóstico se estabelece com a clínica e imunofluorescência direta, geralmente com achado de C3 linear e depósitos de IgG. Já o tratamento se baseia em uso tópico de corticoesteroides e anti-histamínicos, com o desaparecimento dos sintomas em 4 semanas após o final da gestação (STEFANIAK AA, et al., 2022).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A colestase gestacional é uma doença rara durante a gravidez, no entanto, apresenta riscos elevados de complicações maternas e fetais devido ao aumento dos níveis de ácidos biliares, causando principalmente um prurido intenso, em alguns casos sem outras manifestações clínicas. O diagnóstico é clínico e associado a alterações laboratoriais, principalmente no segundo e terceiro trimestre da gestação. Outras enzimas podem estar elevadas, como transaminases ou canaliculares, mas refletem danos teciduais e não apresentam valor diagnóstico. O tratamento se baseia em controle de sintomas com ácido ursodesoxicólico, atualmente a melhor opção para a colestase, mas a conduta definitiva é a abreviação gestacional a partir da 36ª semana a depender dos níveis séricos de ácidos biliares e em casos mais graves, como prurido intenso ou diminuição da função hepática, pode-se realizar o parto antes deste período devido aos riscos da colestase. É imprescindível descartar outras patologias que possam cursar com prurido ou colestase, como cálculos em vias biliares, colelitíase ou até mesmo pênfigo gestacional. Em caso de dúvida diagnóstica, pode-se utilizar exames complementares de imagem como ultrassonografia e ressonância magnética de vias biliares.

REFERÊNCIAS

1. AYDIN GA, et al. The role of genetic mutations in intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Taiwan J Obstet Gynecol.*, 2020; 59(5): 706-710.
2. BARTOLONE S, ALEXIS R. Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy: An Autobiographical Case Report. *Cureus*, 2022; 18; 14(1): e21366;
3. BOVE A, et al. Single-stage procedure for the treatment of cholecysto-choledocolithiasis: a surgical procedures review. *Ther Clin Risk Manag.* 2018; 14: 305-312.
4. BUXBAUM JL, et al. ASGE guideline on the role of endoscopy in the evaluation and management of choledocholithiasis. *Gastrointest Endosc.* 2019; 89(6):1075-1105.
5. CELAJ S, KOURKOUNPETIS T. Gallstones in Pregnancy. *JAMA*, 2021; 15(325):23-2410.
6. CONTI-RAMSDEN F, et al. Detection of additional abnormalities or co-morbidities in women with suspected intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Obstet Med.*, 2020; 13(4): 185-191.
7. DONET A, et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: Is a screening for differential diagnoses necessary? *J Gynecol Obstet Hum Reprod.*, 2020; 12: 101907.
8. FUSAROLI P, LISOTTI A. EUS and ERCP in the Same Session for Biliary Stones: From Risk Stratification to Treatment Strategy in Different Clinical Conditions. *Medicina (Kaunas)*, 2021; 25; 57(10): 1019.
9. GALLAHER JR, CHARLES A. Acute Cholecystitis: A Review. *JAMA*, 2022; 327(10):965-975.
10. GAO XX, et al. Prevalence and risk factors of intrahepatic cholestasis of pregnancy in a Chinese population. *Sci Rep.*, 2020; 10(1): 16307.
11. HUANG X, et al. ROC Curve Analysis of the Sensitivity and Specificity of Biochemical Detection of Intrahepatic Cholestasis during Pregnancy. *Z Geburtshilfe Neonatol.* 2021; 225(4): 327-332.
12. JIANG R, et al. Hepatitis B infection and intrahepatic cholestasis of pregnancy: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*, 2020; 99(31): e21416.
13. KATAREY D, WESTBROOK RH. Pregnancy-specific liver diseases. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.*, 2020; 68: 12-22.
14. LI R, et al. Characterization of gut microbiota associated with clinical parameters in intrahepatic cholestasis of pregnancy. *BMC Gastroenterol.*, 2020; 20(1): 395.
15. LIU C, et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy is associated with an increased risk of gestational diabetes and preeclampsia. *Ann Transl Med.*, 2020; 8(23): 1574.
16. MASHBURN S, et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: risk factors for severe disease. *J Matern Fetal Neonatal Med.*, 2021; 10: 1-5.
17. NEUHAUS H. Choledocholithiasis in pregnancy: When and how to perform ERCP?. *Endosc Int Open.*, 2020; 8(10): E1508-E1510.
18. PHILLIPS J, SENARATNE S. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: An under recognised complication of maternal NAFLD?. *J Hepatol.*, 2021; 74(3): 751-752.
19. PIECHOTA J, et al. The comparison of total bile acid concentration and alcohol dehydrogenase activity as markers of intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Acta Biochim Pol.*, 2021; 69(1): 173-176.
20. PIECHOTA J, JELSKI W. Intrahepatic Cholestasis in Pregnancy: Review of the Literature. *J Clin Med.*, 2020; 9(5): 1361.
21. PIETERS A, et al. Biomarkers of cholestasis. *Biomark Med.*, 2021; 15(6): 437-454.
22. RIOS-DIAZ AJ, et al. Is It Safe to Manage Acute Cholecystitis Nonoperatively During Pregnancy?: A Nationwide Analysis of Morbidity According to Management Strategy. *Ann Surg.*, 2020; 1; 272(3): 449-456.
23. SAAD AF, et al. Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy: Toward Improving Perinatal Outcome. *Reprod Sci.* 2021.
24. SARKAR M, et al. Non-alcoholic fatty liver disease in pregnancy is associated with adverse maternal and perinatal outcomes. *J Hepatol.*, 2020; 73(3): 516-522.
25. SASAMORI Y, et al. Liver disease in pregnancy. *Hepatol Res.*, 2020; 50(9): 1015-1023.
26. SMITH DD, ROOD KM. Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy. *Clin Obstet Gynecol.*, 2020; 63(1): 134-151.
27. STEFANIAK AA, et al. Pruritus in Pregnancy. *Am J Clin Dermatol.*, 2022; 23(2): 231-246.
28. VARLAS VN, et al. State of the Art in Hepatic Dysfunction in Pregnancy. *Healthcare (Basel)*, 2021; 9(11): 1481.
29. WOLF MF, et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy - prevalence and ethnic distribution in northern Israel. *Ginekol Pol.*, 2022.
30. YURTCU N, et al. Predictive and Diagnostic Value of Serum Adipokines in Pregnant Women with Intrahepatic Cholestasis. *Int J Environ Res Public Health.*, 2022; 19(4): 2254.