

BMJ Best Practice

Colestase intra-hepática gestacional

Direto ao local de atendimento



Última atualização: Mar 19, 2025

Índice

Visão geral	3
Resumo	3
Definição	3
Teoria	4
Epidemiologia	4
Etiologia	4
Fisiopatologia	4
Caso clínico	5
Diagnóstico	7
Abordagem	7
História e exame físico	8
Fatores de risco	9
Investigações	11
Diagnósticos diferenciais	13
Critérios	14
Tratamento	15
Abordagem	15
Visão geral do algoritmo de tratamento	18
Algoritmo de tratamento	19
Discussões com os pacientes	25
Acompanhamento	26
Monitoramento	26
Complicações	27
Prognóstico	28
Diretrizes	29
Diretrizes diagnósticas	29
Diretrizes de tratamento	29
Referências	31
Aviso legal	43

Resumo

A colestase intra-hepática gestacional (CIG) se caracteriza por prurido materno (coceira) e disfunção hepática, com concentrações elevadas de ácido biliar sérico total, na ausência de outros distúrbios hepáticos contribuintes e restrita à gestação.

A condição está associada a aumento do risco de desfechos adversos durante a gravidez para o recém-nascido, inclusive nascimento pré-termo espontâneo, líquido amniótico tinto de mecônio, internação na unidade neonatal e, se as concentrações séricas de ácido biliar da mãe forem elevadas a um nível de ≥ 100 micromoles/L, natimorto. As complicações maternas incluem aumento do risco de diabetes gestacional e pré-eclâmpsia, além de intolerância à glicose e dislipidemia.

A única cura definitiva é dar à luz o bebê.

As gestantes com concentrações séricas de ácido biliar total < 40 micromoles/L e prurido leve podem receber tratamento sintomático, como emolientes tópicos e anti-histamínicos sedativos. Para as mulheres com concentrações totais de ácido biliar < 100 micromoles/L, não há aumento do risco de natimorto em comparação com a população de base. Assim, o parto precoce (antes de 40 semanas gestacionais) para evitar um natimorto não está claramente indicado. No entanto, é importante continuar a medir as concentrações séricas de ácido biliar materno, pois elas podem aumentar com o avanço da gestação.

O risco de natimorto aumenta para gestantes com concentrações séricas totais de ácido biliar ≥ 100 micromoles/L. Assim, deve-se oferecer o parto para essas mulheres com 35 a 36 semanas gestacionais.

O tratamento com ácido ursodesoxicólico não reduz efetivamente as concentrações séricas totais de ácido biliar nem previne claramente o natimorto. No entanto, causa uma pequena melhora no prurido materno, diminui as concentrações de alanina aminotransferase e reduz o risco de nascimento pré-termo espontâneo em mulheres com concentrações séricas de ácido biliar ≥ 40 micromoles/L.

Definição

A colestase intra-hepática gestacional (CIG) é um distúrbio caracterizado por prurido materno (coceira) e disfunção hepática, na ausência de outros distúrbios hepáticos contribuintes e restrita à gestação. A condição é causada por uma combinação de fatores hormonais, genéticos e ambientais.[1]

As complicações maternas incluem aumento do risco de diabetes gestacional e pré-eclâmpsia, além de intolerância à glicose e dislipidemia; as complicações fetais incluem nascimento pré-termo, líquido amniótico tinto de mecônio, internação na unidade neonatal e, em gestantes com concentrações de ácido biliar ≥ 100 micromoles/L, óbito fetal intrauterino (natimorto).[2]

Epidemiologia

A prevalência de CIG é influenciada por fatores genéticos e ambientais. Estudos realizados no Reino Unido normalmente relatam taxas em torno de 0.7%, com taxas mais altas em mulheres de etnia indiano-asiática e paquistanó-asiática.[6] [22] [23] Em todo o mundo, as taxas mais altas da doença são observadas no Chile (4%), sendo que estudos mais recentes realizados nos EUA, China e Austrália relatam taxas entre 0.1% e 2, e taxas mais altas em mulheres de etnias indígenas norte-americanas e hispânicas.[4] [18] [24] [25] [26] [27] [28] [29] [30]

Etiologia

A condição provavelmente ocorre por interação dos hormônios reprodutivos com fatores ambientais em indivíduos geneticamente suscetíveis. A CIG ocorre mais comumente em parentes de primeiro grau, e as mutações mais comuns reveladas por estudos genéticos demonstram alterações nos componentes das vias biliares secretoras.[31] Exemplos incluem mutações na bomba de exportação de sais biliares (BSEP [ABCB11]), proteína 3 multirresistente (MDR3 [ABCB4]) e colestase intra-hepática familiar 1 (FIC1 [ATP8B1]); foram também identificados polimorfismos em vários outros transportadores de ânions, uma proteína de junções íntimas (TJP2) e o receptor nuclear de hormônio farnesóide X (FXR) e receptor pregnano X (PXR).[32] [33] [34] [35] [36] [37]

As evidências do papel dos hormônios reprodutivos são as seguintes: o início da doença ocorre com mais frequência no terceiro trimestre, quando os hormônios reprodutivos circulantes atingem o ápice, e as mulheres com CIG podem apresentar prurido e comprometimento hepático com o uso de tratamento contraceptivo hormonal; as taxas de CIG são também mais altas nas mulheres que recebem suplementação de progesterona para a prevenção de nascimento pré-termo.[38] [39] [40] [41] O beta-estradiol 17 pode prejudicar a expressão do BSEP, o beta-estradiol 17 glicuronidado melhora a endocitose do BSEP e do MDR3, e os metabolitos sulfatados da progesterona prejudicam a captação e o efluxo de ácido biliar pelo hepatócito e antagonizam o FXR.[42] [43] [44] [45] [46] Ao sinalizar via receptor estrogênico alfa, o beta-estradiol 17 pode prejudicar a indução da expressão de BSEP por FXR com ligação ao ácido biliar em um modelo de camundongo e em linhagens celulares humanas.[42] [47] Estudos de associação genômica ampla demonstram que a variação comum em diversos genes pode influenciar a suscetibilidade à CIG, inclusive em genes relacionados à lítase biliar. Mutações causais adicionais também foram identificadas em genes que codificam a alfa 1-antitripsina, a proteína reguladora de glucoquinase, o fator nuclear hepático 4 alfa e contendo o domínio hexoquinase 1, e um número envolvido na captação e metabolismo de colesterol (GAPDHS, ENPP7, SHROOM3) e no metabolismo do ácido biliar (CYP7A1, SULT2A1).[48] [49] A CIG é mais comum nas gestações multifetais e nas mulheres que tiveram concebido com reprodução assistida.[50] [51]

A influência ambiental é demonstrada por observações de maior incidência da doença nos meses de inverno (o que sugere influência da vitamina D), aumento das taxas de deficiência de vitamina D na CIG e relatos de associações com deficiência de selênio.[52] [53]

Fisiopatologia

Há evidências limitadas de que a fisiopatologia e a intensidade do prurido associado à CIG estejam relacionadas com as concentrações de ácido biliar.[6] A enzima autotaxina é mais ativa em mulheres com CIG, e seu produto, o ácido lisofosfatídico, é um pruriginoso potente.[54] Da mesma forma, os níveis do

metabólito sulfatado de progesterona, PM3S, correlacionam-se com a intensidade do prurido; ele pode sinalizar através de TGR5 nos neurônios para estimular o prurido.[55]

A intolerância à glicose e a dislipidemia da CIG provavelmente resultam da alteração das atividades hormonais dos ácidos biliares em mulheres afetadas.[56] [57] [58] O peptídeo semelhante ao glucagon 1 (GLP1) é responsável por 70% da liberação de insulina mediada por glicose, e os níveis são mais baixos em mulheres com gestação colestática.[57]

Em circunstâncias normais, há um gradiente de concentrações de ácidos biliares em toda a placenta de tal forma que os ácidos biliares no compartimento fetal estejam em concentrações mais elevadas e, assim, sejam repassados de volta para a mãe, mas, na CIG, esse gradiente é invertido, e os ácidos biliares maternos são transportados pela placenta até o feto.[59] Assim, as concentrações séricas de ácido biliar do feto são mais elevadas na CIG e consideradas responsáveis pela maioria das complicações fetais.[2] A infusão de ácidos biliares no âmnio aumenta o nascimento pré-termo em cordeiros, enquanto a atividade miométrica dependente de oxitocina uterina aumenta na presença de ácido cólico (o ácido biliar mais elevado na CIG).[60] [61] Aumentos similares no músculo liso do intestino secundários aos ácidos biliares podem explicar o aumento da passagem de mecônio no útero.[62] O aumento das concentrações de ácidos biliares nos pulmões de neonatos de gestações com CIG pode explicar o aumento da morbidade respiratória, já que a sinalização do ácido biliar em macrófagos induz a produção de fosfolipase A2, que decompõe o surfactante.[63] [64]

Há duas teorias principais para a fisiopatologia do natimorto na CIG: um evento cardíaco no feto ou comprometimento placentário. Bebês natimortos de gestações colestáticas geralmente se desenvolvem normalmente, sem evidências de insuficiência placentária crônica; os bebês geralmente têm monitoramento fetal normal muito próximo ao parto natimorto, sem capacidade preditiva que sugira sofrimento fetal.[65] [66] [67] Assim, acredita-se que ocorra um evento catastrófico repentino, como arritmia cardíaca ou vasoconstrição placentária. A função dos cardiomiócitos fetais é comprometida in vitro pelo ácido taurocólico, que é um ácido biliar. Além disso, foram observadas diferenças ecocardiográficas fetais em gestações colestáticas em comparação com gestações não complicadas, com relatos de prolongamento do intervalo PR fetal.[68] [69] [70] Os níveis de troponina cardíaca no sangue do cordão umbilical (um marcador de lesão cardíaca) foram mais altos em um pequeno grupo de mulheres com CIG em comparação com gestações não complicadas.[71] Além disso, o fragmento N-terminal do peptídeo natriurético tipo B (NT-proBNP) do cordão umbilical, um marcador de disfunção ventricular, e o intervalo PR fetal e a variabilidade da frequência cardíaca se mostraram elevados em gestantes com CIG em comparação com gestações não complicadas.[72] Da mesma forma, o ácido taurocólico comprometeu a elevação da pressão vascular da placenta em um modelo ex vivo, ao mesmo tempo induzindo a vasoconstrição placentária.[73]

Caso clínico

Caso clínico #1

Uma primigesta, com 37 anos de idade, com gestação gemelar dicoriônica e diamniótica se apresenta para uma consulta pré-natal de rotina com 30 semanas de gestação. Sua principal queixa é a de prurido na palma das mãos e na sola dos pés, presente há vários dias. Ela afirma que os sintomas começavam à noite, mas agora se transformaram em prurido generalizado e constante. Não consegue dormir à noite. Não relata nenhuma mudança no padrão de movimento fetal. Nega novas exposições. Sua história médica pregressa inclui colecistectomia para colelitíase. Não há evidências de icterícia, e o fígado não

apresenta sensibilidade. As ultrassonografias de crescimento em série demonstram que ambos os fetos têm velocidade de crescimento adequada. A urinálise é negativa para proteínas ou glicose. Ela apresenta escoriações em braços, pernas e abdome, por se coçar. Não há evidências de úlceras, pápulas ou urticária.

Outras apresentações

A CIG pode se manifestar a partir do primeiro trimestre, embora o início típico seja no terceiro trimestre.[3] [4] O sintoma de apresentação é o prurido materno na ausência de erupção cutânea, embora lesões com escoriações sejam comuns.[5] Embora a clássica distribuição do prurido se dê na palma das mãos e na planta dos pés, ela pode ocorrer em qualquer local do corpo e, normalmente, piora durante a noite.[6] [7] [8] O prurido isoladamente não é suficiente para um diagnóstico presuntivo, mas muitas vezes precede as alterações bioquímicas.[6] [9]

Além das concentrações séricas elevadas de ácido biliar, cerca de 80% das mulheres com CIG apresentam evidências de disfunção hepática, com frequente ocorrência de urina de cor escura.[10] [11] Uma minoria apresenta sintomas de esteatorreia, hiperbilirrubinemia ou amarelecimento da conjuntiva.[5] [10] [12] Mulheres com esteatorreia podem apresentar má absorção de vitaminas lipossolúveis, inclusive vitamina K, e apresentam risco de hemorragia fetal ou pós-parto.[13] [14] [15]

Mulheres com CIG têm altas taxas de colelitíase (cerca de 12%) e, frequentemente, relatam sintomas de dor e fadiga no quadrante superior direito.[16] [17] Além disso, apresentam também taxas mais altas de diabetes mellitus gestacional e pré-eclâmpsia, com sintomas manifestos concomitantes.[18] [19] [20]

Por causa do aumento do risco de nascimento pré-termo, as mulheres podem apresentar parto pré-termo espontâneo; a redução (ou alteração) dos movimentos fetais pode anunciar o diagnóstico de natimorto em mulheres com doença grave.[2] [21]

Abordagem

A CIG deve ser diagnosticada em gestantes com prurido e concentrações elevadas de ácido biliar na ausência de outras causas, tais como doença hepática preexistente.[14] [76] As mulheres afetadas frequentemente apresentam disfunção hepática associada; a maioria tem níveis elevados de transaminase hepática, e uma pequena proporção tem níveis de bilirrubina elevados.[10] O prurido normalmente começa antes das elevações da bioquímica sérica. Portanto, os exames devem ser repetidos em mulheres que permanecem sintomáticas.[6] [9] Internacionalmente, a disponibilidade limitada de testes rápidos para o ácido biliar faz com que a hipercolanemia (concentrações elevadas de ácido biliar sérico) nem sempre seja usada para diagnóstico. No entanto, a clara associação de desfechos perinatais adversos com concentrações de ácido biliar, e não com outros marcadores de disfunção hepática, destaca a importância deste teste para o diagnóstico da CIG.[2] De fato, até 20% das mulheres com CIG não apresentam níveis elevados de transaminase hepática.[10]

História

Embora o prurido materno causado pela CIG seja classicamente descrito por ocorrer na palma das mãos e planta dos pés, ele pode ocorrer em qualquer local, inclusive em todo o corpo.[6] Normalmente, o prurido é mais intenso à noite, o que pode resultar em intensa perturbação do sono.[8] As mulheres costumam relatar fadiga associada. A dor abdominal no quadrante superior direito é também comum, podendo estar associada a uma colelitíase subjacente.[16] As mulheres geralmente relatam urina escura e fezes claras.[11] Embora a maioria das mulheres apresente sintomas que começam no final do segundo e terceiro trimestres, a CIG tem sido relatada desde o início do primeiro trimestre; é provável que a doença persistente precoce seja mais intensa.[3] [4] [77]

A história médica pregressa pode incluir ocorrência prévia de CIG, prurido com contraceptivos hormonais ou após exposição a antibióticos ou inibidores da bomba de prótons, prurido cíclico (menstrual), e outras afecções hepáticas ou biliares (particularmente, hepatite C ou cálculos biliares).[6] [41] [78] Da mesma forma, as mulheres podem relatar uma história familiar de CIG.[31]

Exame físico

Escoriações são comuns e podem desenvolver infecção secundária, mas nenhuma outra erupção cutânea é indicativa da condição.[5] Cerca de 10% das mulheres apresentam icterícia, evidente pela esclerose amarela.[5] [10] [12] As mulheres podem apresentar alguma sensibilidade no quadrante superior direito ao exame, mas, fora isso, a CIG não está associada a anormalidades clínicas no exame abdominal. A CIG não está associada a anormalidades no exame obstétrico - não há nenhuma associação estabelecida com restrição de crescimento do feto.

Como a condição está associada a maiores taxas de diabetes mellitus gestacional e pré-eclâmpsia, o exame físico deve também considerar características dessas condições associadas, tais como crescimento fetal acelerado, polidrâmnio, glicosúria, proteinúria, hipertensão, hiper-reflexia, dor epigástrica e edema periférico.

Laboratório

Como o prurido ocorre em mais de 20% das gestantes, o diagnóstico depende da elevação das concentrações séricas de ácido biliar, geralmente com disfunção hepática associada. Estes são os exames recomendados:[10] [14] [76] [79] [80]

- Concentrações séricas totais de ácido biliar: acima do limite superior da faixa laboratorial normal
- Alanina aminotransferase: elevada acima das concentrações específicas de gravidez em cerca de 80% das mulheres com CIG
- Bilirrubina: elevada acima das concentrações específicas de gravidez em cerca de 10% das mulheres com CIG
- Enzimas hepáticas alternativas, como a aspartato aminotransferase e a gama-glutamilttransferase, também podem mostrar-se elevadas na CIG.

Se a elevação da bilirrubina for acentuada ou persistente, considere investigações para identificar a causa.^[79]

Exames laboratoriais alternativos de diagnóstico não foram considerados superiores à medição das concentrações totais de ácido biliar ou não estão disponíveis rotineiramente.^{[54] [81]} Estes incluem a medição das concentrações individuais de ácido biliar e os níveis ou atividade de autotaxina enzimática. Para diagnóstico, recomenda-se uma biópsia hepática.

Outros exames devem ser selecionados com base na história do paciente e nos fatores de risco presentes, por exemplo:

- Testes de autoanticorpos: tais como anticorpos antimúsculo liso e antimitocondriais para hepatite crônica ativa e colangite biliar primária
- Teste de virologia: hepatite C, vírus Epstein-Barr (em mulheres com história de sintomas infecciosos anteriores) e citomegalovírus
- Teste de coagulação: mulheres com esteatorreia ou evidências de acentuado comprometimento da síntese hepática (por exemplo, albumina baixa) correm risco de coagulopatia, embora não seja evidente em toda a população de mulheres com CIG, não sendo, portanto, recomendado o teste de rotina^[82]
- Hemograma completo: para descartar a anemia como causa alternativa do prurido.^[83]

Podem ser considerados exames laboratoriais para descartar diagnósticos alternativos, de acordo com a história e os achados dos exames (por exemplo, a ultrassonografia é normalmente realizada para descartar alguma patologia coexistente no fígado e na árvore biliar). É importante assegurar que as concentrações maternas de ácido biliar e transaminase hepática voltem ao normal em até 3 meses após o parto.^[79] Se a mulher apresentar anormalidades contínuas, investigações adicionais deverão ser realizadas para descartar alguma patologia hepática coexistente.

História e exame físico

Principais fatores diagnósticos

presença de fatores de risco (comuns)

- Em particular, CIG prévia, história familiar de CIG, infecção por hepatite C anterior e colelitíase.

prurido (comuns)

- O prurido, na ausência de outra causa na gestação, sugere CIG, mas pode ocorrer em gestações não complicadas.

escoriações sem erupção cutânea (comuns)

- Ausência de pápulas, urticária, pústulas, úlceras ou placas juntamente com a presença de escoriações.

Outros fatores diagnósticos

icterícia leve (incomuns)

- Apenas algumas terão desenvolvido icterícia perceptível; as mulheres podem relatar urina escura, fezes claras e amarelecimento das conjuntivas.

Fatores de risco

Fortes

história familiar da CIG

- A predisposição genética parece desempenhar algum papel na CIG em muitas pacientes. A disfunção hepática na gestação se mostrou comum em parentes de primeiro grau de mulheres finlandesas com CIG (razão de chances 4.8 a 9.2).[\[31\]](#)

história pregressa de CIG

- O risco de recorrência da CIG é de cerca de 70% em gestações subsequentes.[\[21\]](#) [\[25\]](#) Isto não é de surpreender, dada a associação com variações genéticas. Não há evidências que permitam estabelecer se a intensidade difere nas gestações subsequentes.

história de infecção por hepatite C

- Uma metanálise de três estudos demonstrou uma razão de chances de 20.40 (IC de 95% 9.39 a 44.33) para mulheres com hepatite C desenvolverem CIG.[\[74\]](#)

coletitíase

- Mulheres com CIG têm taxas relativamente altas de cálculos biliares ou sedimento biliar na ultrassonografia.[\[17\]](#) Embora os cálculos biliares não causem a doença em si, os genes nos quais há variação genética na CIG estão também associados ao aumento do risco de cálculos biliares.[\[48\]](#)

Fracos

infecção crônica por hepatite B

- A infecção crônica por hepatite B (antígeno sérico de superfície da hepatite B [HBsAg] positivo) está associada a aumento do risco de CIG (razão de chances ajustada 3.83, IC de 95% 3.14 a 4.68), com risco maior para quem também apresenta o antígeno da hepatite B e (HBeAg).[\[75\]](#)

gestação multifetal

- Mulheres com gestação multifetal têm taxas mais altas de CIG. Um estudo chinês relatou que a taxa de CIG em gestações gemelares era de 6.7%, em comparação com 1.3% em gestações com feto único.[\[50\]](#)

reprodução assistida

- Mulheres que conceberam com reprodução assistida têm taxas mais altas de CIG do que aquelas com concepção espontânea; em um estudo chinês, a concepção por reprodução assistida foi associada a uma razão de chances de 2.79 (IC de 95% 2.15 a 3.64) para o desenvolvimento de CIG.[51] Esse aumento é observado tanto para gestações de um único feto quanto para as multifetais.

etnia

- A incidência de CIG mostra variação geográfica, que pode refletir diferenças na suscetibilidade de acordo com a etnia ou fatores ambientais. Consulte Epidemiologia .

Investigações

Primeiro exame a ser solicitado

Exame	Resultado
ácidos biliares - Solicitado para todas as gestantes com prurido e com erupção cutânea não identificável diferente de escoriações. - As concentrações séricas totais de ácido biliar sem jejum são recomendadas para identificar os picos de concentração, já que estão também associadas a desfechos perinatais adversos. - Há uma acentuada variação diurna nas concentrações de ácido biliar, com elevação pós-prandial, de modo que a medição das concentrações sem jejum pode ser clinicamente útil, já que o pico da concentração sérica de ácido biliar está associado ao risco de desfechos adversos na gestação.[2] [84] [85] As concentrações de ácido biliar sem jejum no terceiro trimestre de gestações não complicadas são maiores que as das faixas de referência laboratoriais, que geralmente variam entre 6 e 15 micromoles/L. O uso do limite superior da faixa de referência de 19 micromoles/L para uma gestação normal, para definir a CIG, não demonstrou ter impacto no risco de desfechos perinatais adversos graves em mulheres com CIG leve cujo pico de concentração de ácido biliar sem jejum estava abaixo dessa concentração.[86] - As elevações de ácido biliar podem ocorrer semanas após o início do prurido. Portanto, recomenda-se a repetição regular dos exames se os sintomas persistirem. Para a estratificação da doença, as diretrizes sugerem monitoramento a cada 1 a 3 semanas, com monitoramento pelo menos semanal a partir das 32 semanas de gestação, considerando o provável impacto no momento do nascimento e no tratamento, caso seja identificada doença grave.[79]	limite superior da faixa normal específico do laboratório, normalmente ≥ 10 micromoles/L e < 40 micromoles/L (leve), ≥ 40 micromol/L e < 100 micromoles/L (moderado), e ≥ 100 micromoles/L (grave); em amostras sem jejum, o valor de 19 micromoles/L é usado como limite inferior de diagnóstico
testes da função hepática - Solicitados para qualquer gestante com prurido para determinar o grau de comprometimento do fígado, embora não sejam necessárias elevações para o diagnóstico. Testes semanais são recomendados a partir de 32 semanas de gestação para monitorar a gravidade e a progressão da doença.[79] O teste é realizado aproximadamente a cada 2 semanas antes dessa gestação. - Uma minoria das mulheres com CIG apresenta hiperbilirrubinemia.[10] Se a elevação da bilirrubina for acentuada ou persistente, considere investigações para identificar a causa.[79]	devem ser usadas faixas de referência específicas para gestação; as faixas do terceiro trimestre são alanina aminotransferase 6-32 UI/L, aspartato aminotransferase 11-30 UI/L, bilirrubina 3-14 micromoles/L (0.18 a 0.82 mg/dL), gama-glutamilttransferase 3-41 UI/L, fosfatase alcalina 133-418 UI/L

Outros exames a serem considerados

Exame	Resultado
perfil de coagulação - Recomendado para qualquer gestante com esteatorreia sintomática. - A má absorção de vitamina K pode ocorrer em mulheres com esteatorreia, e este subgrupo de mulheres com CIG provavelmente se beneficiará da suplementação pré-natal de vitamina K.	tempo de protrombina normal ou prolongado
virologia para hepatite C Há maior incidência da CIG nas pacientes com danos hepatocelulares induzidos pela hepatite C. Exame realizado para excluir a hepatite C.	positiva na infecção por hepatite C
ultrassonografia do trato hepático e biliar Comumente realizada para descartar alguma patologia coexistente do fígado e da árvore biliar, particularmente se a disfunção hepática for particularmente elevada ou persistir após o parto.	A CIG não tem características definidas na ultrassonografia, embora seja comum observar cálculos biliares e sedimento biliar
hemograma completo A anemia é uma característica proeminente de doença hepática. Um hemograma completo descarta a anemia como causa alternativa do prurido.	em gestantes, o nível de hemoglobina de <110 g/L (<11 g/dL) no primeiro trimestre ou <105 g/L (<10.5 g/dL) no segundo e terceiro trimestres; pós-parto, o nível de hemoglobina <100 g/L (<10 g/dL) indica anemia
testes de autoanticorpos Pode-se realizar um rastreamento autoimune do fígado para identificar anticorpos associados à doença hepática autoimune. Estes incluem anticorpos antímúsculo liso e antimitocondriais.	negativo para autoanticorpos relacionados ao fígado

Diagnósticos diferenciais

Condição	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Hepatite viral aguda	As pacientes geralmente não se sentem bem e apresentam icterícia, mal-estar mialgia, dor no quadrante superior direito, sintomas constitucionais prodrômicos, náusea, vômitos e diarreia.	Bioquímica hepática significativamente elevada (particularmente, alanina aminotransferase e bilirrubina), rastreamento de virologia positivo.
Síndrome HELLP (hemólise, enzimas hepáticas elevadas e plaquetopenia)	Sintomas de pré-eclâmpsia (cefaleia, distúrbios visuais, dor epigástrica, edema), hiper-reflexia, sensibilidade no quadrante superior direito e, em caso de coagulopatia grave, sangramento.	Hemólise - identificada por LDH e reticulócitos elevados; trombocitopenia - identificada por plaquetas normalmente $<100 \times 10^9/L$, proteinúria, comprometimento renal (creatinina elevada).
Esteatose hepática aguda da gravidez	Sintomas de pré-eclâmpsia, muitas vezes com vômitos acentuados, polidipsia/poliúria, encefalopatia, coagulopatia, ascite.	- Hipoglicemia, ácido úrico elevado, amônia elevada, leucocitose, comprometimento renal, coagulopatia, acidose metabólica. - Ausência de cetonúria. - Esteatose microvesicular na biópsia hepática.
Erupção polimórfica da gestação	Rash eritematoso pruriginoso, particularmente em estrias e sobre o abdome, com preservação umbilical. Pápulas e placas podem se desenvolver.	Diagnóstico clínico; uma biópsia de pele é raramente necessária.
Doenças hepáticas autoimunes	Os sintomas podem ser indistinguíveis da CIG se se apresentarem pela primeira vez durante a gravidez. A colangite esclerosante primária pode ocorrer em mulheres com doença inflamatória intestinal.	Autoanticorpos elevados, particularmente fosfatase alcalina elevada; evidências de fibrose hepática em ultrassonografia/elastografia.
Lesão hepática induzida por medicamentos	História concomitante com o uso de medicamentos associados ao aumento do risco de lesão hepática colestática. Os sintomas incluem dor no quadrante superior direito, prurido, mal-estar generalizado, perda	Normalização da hipercolanemia ao cessar a medicação. Ocorre mais comumente em mulheres com variação genética em ABCB4.

Condição	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
	de peso, fadiga, anorexia, fezes claras, urina escura; os fatores de risco para lesão hepática induzida por medicamentos incluem idade, sexo feminino, raça afro-americana, consumo de álcool, gravidez e doença hepática crônica.[87] Um estudo populacional realizado nos EUA sugeriu que o omeprazol, o lansoprazol e a amoxicilina sejam os desencadeadores mais comuns.[78] As mulheres podem apresentar história de colestase induzida por contraceptivos orais.	

Critérios

Gravidade clínica[2] [21] [88] [89]

Doença leve: concentrações séricas elevadas de ácido biliar ≥ 10 micromoles/L (ou sem jejum, ≥ 19 micromoles/L) e < 40 micromoles/L

Doença moderada: concentrações séricas elevadas de ácido biliar ≥ 40 micromoles/L e < 100 micromoles/L

Doença grave: concentrações séricas elevadas de ácido biliar ≥ 100 micromoles/L.

Abordagem

O manejo da CIG visa reduzir o risco de desfechos perinatais adversos, particularmente natimortos, e melhorar o prurido materno. Com uma maior compreensão da etiologia da CIG, talvez seja possível direcionar os tratamentos à patologia subjacente.

Vigilância fetal

Acredita-se que a ocorrência de fetos natimortos associada à CIG não seja causada por insuficiência placentária, com bebês adequadamente desenvolvidos e sem anormalidades patognomônicas na ultrassonografia.[65] [66] Em vez disso, acredita-se que a ocorrência de natimortos se dê após um evento catastrófico repentino, havendo relatos de casos de ocorrência de natimortos dentro de um curto intervalo do monitoramento fetal normal.[67] Assim, a vigilância fetal pré-natal com, por exemplo, cardiotocografia, é de benefício apenas durante o período de monitoramento. Apesar disso, a cardiotocografia é muitas vezes oferecida para tranquilizar a paciente, embora sem evidências consistentes de algum benefício.

Consulte Monitoramento .

Tratamento farmacológico

Com exceção do ácido ursodesoxicólico, a maioria dos ensaios sobre a CIG são pequenos (normalmente, menos de 100 mulheres por grupo). Portanto, as evidências para tratamento farmacológico são limitadas.[90]

Ácido ursodesoxicólico

O ácido ursodesoxicólico reduz a intensidade do prurido (embora em um grau pequeno e inconsistentemente), altera a composição do grupo de ácido biliar (enriquecendo-o com ácido ursodesoxicólico hidrofílico e reduzindo as concentrações de ácido biliar hidrofóbico) e reduz as concentrações de alanina aminotransferase.[90] [91] Em um grande ensaio controlado por placebo, que incluiu mais de 600 mulheres, o ácido ursodesoxicólico não reduziu a frequência de um composto de desfechos adversos da gestação que incluiu nascimento pré-termo, natimorto e internação em uma unidade neonatal, embora tenha reduzido os episódios de presença de mecônio no líquido amniótico.[92] No entanto, o uso de ácido ursodesoxicólico não foi associado a efeitos colaterais adversos em comparação com o placebo.

Uma metanálise subsequente de dados individuais de participantes constatou que o tratamento com ácido ursodesoxicólico foi associado a uma redução dos nascimentos pré-termo (mais claramente, dos nascimentos pré-termo espontâneos) em gestações de um único feto em mulheres cujas concentrações de ácido biliar no momento do diagnóstico ou da randomização eram ≥ 40 micromoles/L.[93] Assim, o ácido ursodesoxicólico é recomendado particularmente para as mulheres com CIG antes de 37 semanas de gestação que tiverem concentrações de ácido biliar ≥ 40 micromoles/L.

Embora o Royal College of Obstetricians and Gynecologists não recomende o uso rotineiro do ácido ursodesoxicólico devido à falta de evidências de benefícios maternos ou fetais, as diretrizes europeias mais recentes e conjuntas da Austrália e da Nova Zelândia citam os novos dados e sugerem que o ácido ursodesoxicólico pode ser considerado para as mulheres com CIG leve (ácidos biliares < 40 micromol/L).[14] [79] [94] A decisão sobre o tratamento deve ser individualizada.

Tratamentos alternativos

As evidências para agentes alternativos são insuficientes e eles não devem ser usados fora do atendimento especializado.

- A colestiramina se liga aos ácidos biliares no intestino; mulheres tratadas podem apresentar efeitos colaterais gastrointestinais, devendo-se considerar o fato de que ela pode prevenir a absorção de ácido ursodesoxicólico ou vitamina K.[13] Em uma comparação com o ácido ursodesoxicólico, a colestiramina não mostrou nenhum benefício no tratamento do prurido ou da bioquímica hepática.[95]
- Os resultados de ensaios sobre o impacto da S-adenosilmetionina (SAME) no prurido na CIG são inconsistentes, não tendo sido observado nenhum benefício em comparação com o ácido ursodesoxicólico.[90] [96] [97]
- Uma série de casos de mulheres tratadas com rifampicina mostrou melhora dos ácidos biliares e do prurido em mais da metade delas, embora ainda se aguarde um ensaio clínico que avalie seu uso.[98]
- A dexametasona não mostrou nenhum benefício em relação ao ácido ursodesoxicólico e não há provas suficientes para determinar os benefícios do tratamento com goma guar, carvão ativado, decocção de yinchenghao, pílula de Danxiaoling ou Yiganling.[90] [99]

Plasmaférese terapêutica

Ao substituir o plasma materno por uma solução de albumina a 5%, os pruritógenos e ácidos biliares podem ser removidos por plasmaférese terapêutica. Séries de casos e relatos têm demonstrado benefícios variáveis em curto prazo.[100] No entanto, a plasmaférese terapêutica é invasiva, com efeitos colaterais que incluem coagulopatia decorrente da remoção dos fatores de coagulação. Portanto, deve-se reservá-la para mulheres com doença grave no início da gestação.

Momento do parto

Não há evidências de que algum tratamento farmacológico possa prevenir a ocorrência de natimortos; assim, recomenda-se um parto antecipado com base na gravidade da doença (determinada pela medição das concentrações séricas de ácido biliar) para reduzir o risco de natimortos no final da gestação.[76]

As evidências mostram que a taxa de natimortos (3.4%, IC de 95% 2.1% a 5.4%) é significativamente elevada para mulheres com CIG que apresentem concentrações máximas de ácido biliar ≥ 100 micromoles/L, em comparação com a população de base, e a taxa de natimortos aumenta particularmente na 35ª semana gestacional.[2] Pesquisas anteriores, sem estratificação da doença, sugeriram o parto entre 36 e 37 semanas gestacionais, utilizando uma suposição de aumento geral da taxa de natimortos em comparação com a população local.[101] [102] O equilíbrio do risco entre parto precoce e natimorto deve ser discutido com as mulheres com CIG. Para aquelas com concentrações séricas de ácido biliar elevadas ≥ 100 micromoles/L, o parto por indução ou cesáreo eletivo (com base nas indicações obstétricas) deve ser oferecido a partir da 35ª semana de gestação.[76] [79] Por outro lado, para as mulheres com CIG que apresentarem picos das concentrações de ácido biliar < 100 micromoles/L não há aumento do risco de natimorto em comparação com a população de base. Assim, o parto precoce para evitar um natimorto não está claramente indicado.[2] Entretanto, é importante continuar a medir as concentrações séricas de ácido biliar materno, pois elas podem aumentar com o avanço da gestação. A relativa escassez de dados de desfechos de gestações que se estendem

além das 40 semanas gestacionais significa que o parto é normalmente oferecido de 38 a 39 semanas gestacionais para mulheres com doença moderada ou mesmo leve.[14] [76]

Em um estudo prospectivo com mais de 700 mulheres com doença moderada ou grave (concentrações de ácido biliar ≥ 40 micromoles/L), sete das 10 mulheres que tiveram natimorto apresentavam outra patologia gestacional, como diabetes gestacional ou pré-eclâmpsia.[103] Assim, as decisões sobre o parto devem ser individualizadas de acordo com as concentrações de ácido biliar e patologias coexistentes.

Para algumas mulheres, o impacto psicológico do prurido intenso e da fadiga associada à CIG pode tornar necessário o parto precoce iatrogênico por razões maternas. A disfunção hepática raramente se deteriora ao ponto de haver preocupação com insuficiência hepática aguda. Se isso ocorrer, talvez seja necessário considerar diagnósticos alternativos.

Prevenção da deficiência de vitamina K

Embora não haja aumento geral do risco de sangramento (coagulopatia ou hemorragia pós-parto) para mulheres com CIG, recomenda-se suplementação de vitamina K para mulheres com esteatorreia ou que estejam tomando resinas de ligação ao ácido biliar (como a colestiramina) por causa do risco de deficiência de vitamina K com má absorção de gordura.[82] [104]

Outras medidas de suporte

O manejo atual do prurido é limitado a cremes tópicos (por exemplo, creme aquoso com mentol) e emolientes e anti-histamínicos sedativos (o prurido materno não é considerado secundário à histamina, portanto seu uso visa meramente melhorar o sono).[14]

Visão geral do algoritmo de tratamento

Observe que as formulações/vias e doses podem diferir entre nomes e marcas de medicamentos, formulários de medicamentos ou localidades. As recomendações de tratamento são específicas para os grupos de pacientes: [consulte o aviso legal](#)

Aguda (Resumo)	
prurido gestacional (concentrações séricas de ácido biliar <10 micromoles/L)	
1a.	emoliente
adjunta	anti-histamínico
coléstase intra-hepática gestacional leve (concentrações séricas de ácido biliar ≥10 [ou sem jejum, ≥19] e <40 micromoles/L)	
1a.	emoliente
adjunta	anti-histamínico
adjunta	ácido ursodesoxicólico
adjunta	vitamina K
adjunta	indução do trabalho de parto ou parto cesáreo eletivo
coléstase intra-hepática gestacional moderada (concentrações séricas de ácido biliar ≥40 e <100 micromoles/L)	
1a.	emoliente
adjunta	anti-histamínico
adjunta	ácido ursodesoxicólico
adjunta	vitamina K
adjunta	indução do trabalho de parto ou parto cesáreo eletivo
coléstase intra-hepática gestacional grave (concentrações séricas de ácido biliar ≥100 micromoles/L)	
1a.	indução do trabalho de parto ou parto cesáreo eletivo
adjunta	ácido ursodesoxicólico
adjunta	vitamina K

Algoritmo de tratamento

Observe que as formulações/vias e doses podem diferir entre nomes e marcas de medicamentos, formulários de medicamentos ou localidades. As recomendações de tratamento são específicas para os grupos de pacientes: [consulte o aviso legal](#)

Aguda

prurido gestacional (concentrações séricas de ácido biliar <10 micromoles/L)

1a. emoliente

» O manejo atual do prurido é limitado a cremes tópicos (por exemplo, creme aquoso com mentol) e emolientes.

adjunta anti-histamínico

Tratamento recomendado para ALGUNS pacientes no grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **clorfeniramina**: 4 mg por via oral a cada 4-6 horas quando necessário, máximo de 24 mg/dia

» Acredita-se que o prurido materno não seja secundário à histamina, portanto o uso de um anti-histamínico sedativo (por exemplo, clorfenamina) visa meramente melhorar o sono.[14] Entretanto, a segurança do uso de anti-histamínicos na gravidez é bem estabelecida.

coléstase intra-hepática gestacional leve (concentrações séricas de ácido biliar ≥10 [ou sem jejum, ≥19] e <40 micromoles/L)

1a. emoliente

» O manejo atual do prurido é limitado a cremes tópicos (por exemplo, creme aquoso com mentol) e emolientes.

adjunta anti-histamínico

Tratamento recomendado para ALGUNS pacientes no grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **clorfeniramina**: 4 mg por via oral a cada 4-6 horas quando necessário, máximo de 24 mg/dia

» Acredita-se que o prurido materno não seja secundário à histamina, portanto o uso de um anti-histamínico sedativo (por exemplo,

Aguda

adjunta

clorfenamina) visa meramente melhorar o sono.[14] Entretanto, a segurança do uso de anti-histamínicos na gravidez é bem estabelecida.

ácido ursodesoxicólico

Tratamento recomendado para ALGUNS pacientes no grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **ácido ursodesoxicólico**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

» O ácido ursodesoxicólico reduz a intensidade do prurido (embora em um grau pequeno e inconsistentemente), altera a composição do grupo de ácido biliar (enriquecendo-o com ácido ursodesoxicólico hidrofílico e reduzindo as concentrações de ácido biliar hidrofóbico) e reduz as concentrações de alanina aminotransferase.[90] [91] Em um grande ensaio controlado por placebo, o qual incluiu mais de 600 mulheres, o ácido ursodesoxicólico não reduziu a frequência de um composto de desfechos adversos da gestação que incluiu nascimento pré-termo, natimorto e internação em unidades neonatais, embora tenha reduzido os episódios de presença de mecônio no líquido amniótico.[92] No entanto, o uso de ácido ursodesoxicólico não foi associado a efeitos colaterais adversos em comparação com o placebo.

» Uma metanálise subsequente que incluiu dados individuais das participantes de 6974 mulheres em 34 estudos mostrou que o AUDC protege contra o nascimento pré-termo espontâneo em uma gestação única com CIG.[93]

» Embora o Royal College of Obstetricians and Gynecologists não recomende o uso rotineiro do ácido ursodesoxicólico devido à falta de evidências de benefícios maternos ou fetais, as diretrizes europeias mais recentes e conjuntas da Austrália e da Nova Zelândia citam os novos dados e sugerem que o ácido ursodesoxicólico pode ser considerado para as mulheres com CIG leve (ácidos biliares <40 micromol/L).[14] [79] [94]

» A decisão sobre o tratamento deve ser individualizada.

adjunta

vitamina K

Aguda

Tratamento recomendado para ALGUNS pacientes no grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **fitomenadiona (vitamina K1)**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

» Embora não haja aumento geral do risco de sangramento (coagulopatia ou hemorragia pós-parto) para mulheres com CIG, recomenda-se suplementação de vitamina K (como fitomenadiona) para mulheres com esteatorreia ou que estejam tomando resinas de ligação ao ácido biliar (como a colestiramina) devido ao risco de deficiência de vitamina K com má absorção de gordura.[82] [104]

adjunta

indução do trabalho de parto ou parto cesáreo eletivo

Tratamento recomendado para ALGUNS pacientes no grupo de pacientes selecionado

» Para as mulheres com concentrações de pico de ácido biliar <100 micromoles/L, não há aumento do risco de natimorto em comparação com a população de base. Assim, o parto precoce (antes de 40 semanas de gestação) para evitar um natimorto não está claramente indicado.[2]

» É importante continuar a medir as concentrações séricas de ácido biliar materno, pois elas podem aumentar com o avanço da gestação. A análise dos riscos entre parto prematuro e natimorto deve ser discutida com mulheres com CIG. O parto pode ser antecipado se a mulher tiver alguma patologia adicional ou sintomas intoleráveis, dependendo do caso. A relativa escassez de dados de desfechos de gestações que se estendem além das 40 semanas gestacionais significa que o parto normalmente é oferecido de 38 a 39 semanas gestacionais para mulheres com doença moderada ou mesmo leve.[14] [76]

coléstase intra-hepática gestacional moderada (concentrações séricas de ácido biliar ≥ 40 e <100 micromoles/L)

1a. emoliente

» O manejo atual do prurido é limitado a cremes tópicos (por exemplo, creme aquoso com mentol) e emolientes.

adjunta

anti-histamínico

Aguda

Tratamento recomendado para ALGUNS pacientes no grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **clorfeniramina**: 4 mg por via oral a cada 4-6 horas quando necessário, máximo de 24 mg/dia

» Acredita-se que o prurido materno não seja secundário à histamina, portanto o uso de um anti-histamínico sedativo (por exemplo, clorfeniramina) visa meramente melhorar o sono.^[14] Entretanto, a segurança do uso de anti-histamínicos na gravidez é bem estabelecida.

adjunta **ácido ursodesoxicólico**

Tratamento recomendado para ALGUNS pacientes no grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **ácido ursodesoxicólico**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

» O ácido ursodesoxicólico reduz a intensidade do prurido (embora em um grau pequeno e inconsistentemente), altera a composição do grupo de ácido biliar (enriquecendo-o com ácido ursodesoxicólico hidrofílico e reduzindo as concentrações de ácido biliar hidrofóbico) e reduz as concentrações de alanina aminotransferase.^{[90] [91]} Em um grande ensaio controlado por placebo, que incluiu mais de 600 mulheres, o ácido ursodesoxicólico não reduziu a frequência de um composto de desfechos adversos da gestação que incluía nascimento pré-termo, natimorto e internação em unidades neonatais, embora tenha reduzido os episódios de presença de mecônio no líquido amniótico.^[92] No entanto, o uso de ácido ursodesoxicólico não foi associado a efeitos colaterais adversos em comparação com o placebo.

» Uma metanálise subsequente dos dados individuais das pacientes constatou que o tratamento com ácido ursodesoxicólico foi associado a uma redução dos nascimentos pré-termo (mais claramente, dos nascimentos pré-termo espontâneos) em gestações de um único feto em mulheres cujas concentrações séricas de ácido biliar no momento do diagnóstico ou da randomização eram ≥ 40 micromoles/L.^[93] Assim, o ácido ursodesoxicólico é recomendado particularmente para mulheres com CIG antes

Aguda

de 37 semanas de gestação que tenham concentrações de ácido biliar ≥ 40 micromoles/L.

» A decisão sobre o tratamento deve ser individualizada.

adjunta **vitamina K**

Tratamento recomendado para ALGUNS pacientes no grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **fitomenadiona (vitamina K1)**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

» Embora não haja aumento geral do risco de sangramento (coagulopatia ou hemorragia pós-parto) para mulheres com CIG, recomenda-se suplementação de vitamina K (como fitomenadiona) para mulheres com esteatorreia ou que estejam tomando resinas de ligação ao ácido biliar (como a colestiramina) devido ao risco de deficiência de vitamina K com má absorção de gordura.[82] [104]

adjunta **indução do trabalho de parto ou parto cesáreo eletivo**

Tratamento recomendado para ALGUNS pacientes no grupo de pacientes selecionado

» Para as mulheres com CIG com concentrações de pico de ácido biliar < 100 micromoles/L, não há um aumento significativo do risco de natimorto em comparação com a população de base. Assim, o parto precoce (antes de 40 semanas de gestação) para evitar um natimorto não está claramente indicado.[2]

» É importante continuar a medir as concentrações séricas de ácido biliar materno, pois elas podem aumentar com o avanço da gestação. A análise dos riscos entre parto prematuro e natimorto deve ser discutida com mulheres com CIG. O parto pode ser antecipado se a mulher tiver alguma patologia adicional ou sintomas intoleráveis, dependendo do caso. A relativa escassez de dados de desfechos de gestações que se estendem além das 40 semanas gestacionais significa que o parto normalmente é oferecido de 38 a 39 semanas gestacionais para mulheres com doença moderada ou mesmo leve.[14] [76]

coléstase intra-hepática gestacional grave (concentrações séricas de ácido biliar ≥ 100 micromoles/L)

Aguda

1a. indução do trabalho de parto ou parto cesáreo eletivo

» A taxa de natimortos é significativamente elevada para mulheres com CIG que apresentem concentrações máximas de ácido biliar ≥ 100 micromoles/L, em comparação com a população de base, e a taxa de natimortos aumenta particularmente na 35ª semana gestacional.[2] O parto por indução do trabalho de parto ou parto cesáreo eletivo (com base em indicações obstétricas) deve ser oferecido a partir da 35ª semana gestacional.[76]

adjunta ácido ursodesoxicólico

Tratamento recomendado para ALGUNS pacientes no grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **ácido ursodesoxicólico**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

» O ácido ursodesoxicólico reduz a intensidade do prurido (embora em um grau pequeno e inconsistentemente), altera a composição do grupo de ácido biliar (enriquecendo-o com ácido ursodesoxicólico hidrofílico e reduzindo as concentrações de ácido biliar hidrofóbico) e reduz as concentrações de alanina aminotransferase.[90] [91] Em um grande ensaio controlado por placebo, o qual incluiu mais de 600 mulheres, o ácido ursodesoxicólico não reduziu a frequência de um composto de desfechos adversos da gestação que incluiu nascimento pré-termo, natimorto e internação em unidades neonatais, embora tenha reduzido os episódios de presença de mecônio no líquido amniótico.[92] No entanto, o uso de ácido ursodesoxicólico não foi associado a efeitos colaterais adversos em comparação com o placebo. Uma metanálise subsequente de dados individuais de pacientes constatou que o tratamento com ácido ursodesoxicólico estava associado a uma redução dos nascimentos pré-termo (mais claramente, de nascimentos pré-termo espontâneos) em gestações de um único feto em mulheres cujas concentrações séricas de ácido biliar no momento do diagnóstico ou da randomização eram ≥ 40 micromoles/L.[93] Assim, o ácido ursodesoxicólico é recomendado particularmente para mulheres com CIG antes de 37 semanas de gestação que tenham concentrações de ácido biliar ≥ 40 micromoles/

Aguda

adjunta

L. A decisão sobre o tratamento deve ser individualizada.

vitamina K

Tratamento recomendado para ALGUNS pacientes no grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» [fitomenadiona \(vitamina K1\)](#): consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

» Embora não haja aumento geral do risco de sangramento (coagulopatia ou hemorragia pós-parto) para mulheres com CIG, recomenda-se suplementação de vitamina K (como fitomenadiona) para mulheres com esteatorreia ou que estejam tomando resinas de ligação ao ácido biliar (como a colestiramina) devido ao risco de deficiência de vitamina K com má absorção de gordura.[82] [104]

Discussões com os pacientes

Recomenda-se que as pacientes:

- Notifique ao médico caso ocorra prurido ou icterícia durante a gestação ou se a mulher apresentar esteatorreia
- Observe o padrão normal de atividade fetal e notifique o médico se ocorrer alteração no padrão.
- Mantenha uma dieta saudável. Embora as orientações alimentares não sejam baseadas em evidências, dietas com alto teor de gordura podem desencadear dor prandial para mulheres com colelitíase. Um pouco de gordura alimentar é necessária para dar suporte ao desenvolvimento fetal; portanto, não é recomendável excluir toda a gordura alimentar.

Monitoramento

Monitoramento

O teste regular de ácido biliar sérico materno é recomendado para mulheres sintomáticas, pois as decisões de manejo baseiam-se no grau de elevação do ácido biliar, e as concentrações de ácido biliar mudam com rapidez ao longo da gestação.[79] A frequência do monitoramento normalmente aumenta proximamente ao nascimento (e é recomendada pelo menos semanalmente a partir da 32ª semana de gestação). Recomendam-se testes da função hepática concomitantes para monitorar a gravidade e a progressão da doença.

Não há evidências definitivas para dar suporte a uma estratégia de monitorização fetal pré-natal em particular. A cardiotocografia e a ultrassonografia pré-natal podem servir para a tranquilização no momento do exame, mas os desfechos adversos da CIG não podem ser previstos com base em investigações padrão além da bioquímica do fígado.

Complicações

Complicações	Período de ocorrência	Probabilidade
síndrome do desconforto respiratório	curto prazo	baixa
Alguns estudos sugerem taxas elevadas de desconforto respiratório em neonatos, independente da idade gestacional e do modo de parto. Em um modelo de colestase na gravidez em ratos, o ácido biliar reduziu o surfactante pulmonar ao agir nos macrófagos para induzir a ação da fosfolipase A2, que degrada o surfactante.[64] Em outro modelo em ratos, descobriu-se que o ácido biliar afeta os parâmetros respiratórios ao sinalizar por meio do receptor farnesóide X no nervo hipoglosso.[109] Caso haja previsão de nascimento pré-termo, bem como para qualquer mulher com risco de nascimento pré-termo, recomenda-se a administração de corticosteroide intramuscular (betametasona/dexametasona), de preferência até 1 semana após o parto, para promover a maturidade pulmonar fetal.[76] [110] [111] Sulfato de magnésio intravenoso também é recomendado para a neuroproteção do bebê.[110] [112]		
nascimento pré-termo espontâneo	variável	alta
Normalmente ocorre após 28 semanas de gestação. A taxa de nascimento pré-termo espontâneo aumenta com concentrações maiores de pico de ácido biliar, com taxas entre 6.7% e 16.5%, apesar das altas taxas adicionais de nascimento pré-termo iatrogênico.[2]		
líquido amniótico tinto de mecônio	variável	alta
A taxa de liberação de mecônio no útero é maior em gestações com início precoce de CIG e doença mais grave.[77] É provável que isso ocorra devido ao efeito procinético dos ácidos biliares no músculo liso do intestino.[62]		
internação em unidade neonatal	variável	alta
É provável que as razões para o aumento das internações na unidade neonatal sejam consequência de prematuridade (espontânea e iatrogênica) e desconforto respiratório. Embora estudos individuais tenham relatado taxas elevadas de sofrimento fetal intraparto, normalmente os mecanismos para determinar esse sofrimento são subjetivos e não comparáveis por metanálise. Não houve aumento da taxa de baixo índice de Apgar (<7 a 5 minutos) ou baixo pH no cordão umbilical (pH arterial umbilical <7.0) detectado de maneira geral.[2]		
diabetes mellitus gestacional	variável	Médias
Em comparação com gestações do grupo de controle, há aumento do risco de diabetes mellitus gestacional para mulheres com CIG (razão de chances combinada 2.19, IC de 95% 1.58 a 3.03).[20]		
pré-eclâmpsia	variável	Médias
Em comparação com gestações do grupo de controle, há aumento do risco de pré-eclâmpsia para mulheres com CIG (razão de chances combinada 2.58, IC de 95% 2.37 a 2.81).[20]		
natimorto	variável	baixa
Normalmente ocorre após 35 semanas de gestação. Para 90% das mulheres com CIG, a concentração de ácido biliar não passará de 100 micromoles/L e, portanto, o risco de natimorto não será maior, em comparação com a população de base.[2] No entanto, mulheres com ácido biliar ≥100 micromoles/L têm um risco aproximadamente 10 vezes maior de natimorto. Embora o risco de natimorto para esse grupo seja maior ao longo da gestação, o risco aumenta acentuadamente durante a 35ª semana gestacional.[2]		

Complicações	Período de ocorrência	Probabilidade
De maneira similar, mulheres com múltiplas patologias na gestação (por exemplo, diabetes mellitus gestacional e pré-eclâmpsia) podem apresentar risco maior de natimorto.[103]		

Prognóstico

Materno

Normalmente, o prurido remite com rapidez após o parto, mas pode continuar por algumas semanas após o nascimento. Deve-se descartar patologia hepática subjacente ao repetir o teste da função hepática após o nascimento. O teste da função hepática e o ácido biliar sérico devem voltar ao normal até 3 meses após o nascimento. Anormalidades devem ser investigadas de acordo com as diretrizes padrão para pacientes com teste da função hepática anormal, com particular consideração da predisposição genética para colestase na gravidez (como mutações em ABCB4 and ABCB11).

Estudos tipo caso-controle e populacional revelaram que mulheres com CIG têm maior probabilidade de apresentar doença hepática subsequente, em particular colelitíase.[17] Mulheres com CIG têm aumento do risco de câncer hepatobiliar e infecção por hepatite C, e taxas ligeiramente superiores de diabetes mellitus, doença tireoidiana, psoríase, poliartropatia inflamatória, doença de Crohn e doença cardiovascular.[105][106]

Fetal

Devido ao componente genético da doença, as crianças nascidas de mães com CIG têm maior probabilidade de apresentarem gestações complicadas pela afecção. Um estudo sueco de nível populacional sugeriu que as crianças de gestações complicadas por CIG apresentavam maior probabilidade de desenvolver certos transtornos do neurodesenvolvimento (TDAH, autismo ou deficiência intelectual), em comparação com a população de base: 7.2% versus 6.1%, razão de chances ajustada de 1.22 (IC de 95%: 1.13 a 1.31). Embora isso tenha sido atenuado ao se realizar o controle para a gestação do nascimento, o aumento do risco de TDAH persistiu nas pacientes com diagnóstico de CIG antes da 37ª semana de gestação.[107] Estudos do North Finland Birth Cohort demonstraram que crianças de 16 anos nascidas de mães com CIG têm evidências de comprometimento metabólico: adolescentes do sexo masculino apresentaram índice de massa corporal e nível de insulina em jejum mais altos, enquanto adolescentes do sexo feminino apresentaram aumento da circunferência do quadril e da cintura e nível mais baixo de colesterol de lipoproteína de alta densidade, em comparação com o restante do coorte de nascimentos.[108]

Diretrizes diagnósticas

Reino Unido

Intrahepatic cholestasis of pregnancy (<https://www.rcog.org.uk/guidelines>)

Publicado por: Royal College of Obstetricians and Gynaecologists

Última publicação: 2022

Europa

EASL clinical practice guidelines on the management of liver diseases in pregnancy (<https://easl.eu/publication-category/clinical-practice-guidelines>)

Publicado por: European Association for the Study of the Liver

Última publicação: 2023

América do Norte

Pregnancy-related gastrointestinal and liver disease (<https://gastro.org/clinical-guidance>)

Publicado por: American Gastroenterological Association

Última publicação: 2024

Intrahepatic cholestasis of pregnancy (<https://www.smfm.org/publications>)

Publicado por: Society for Maternal-Fetal Medicine

Última publicação: 2021

Liver disease and pregnancy (<https://gi.org/clinical-guidelines/clinical-guidelines-sortable-list>)

Publicado por: American Journal of Gastroenterology

Última publicação: 2016

Oceania

Intrahepatic cholestasis of pregnancy - diagnosis and management: a consensus statement of the Society of Obstetric Medicine of Australia and New Zealand (SOMANZ) (<https://www.somanz.org/approval-of-written-guidelines-by-somanz>)

Publicado por: Society of Obstetric Medicine of Australia and New Zealand

Última publicação: 2023

Diretrizes de tratamento

Reino Unido

Intrahepatic cholestasis of pregnancy (<https://www.rcog.org.uk/guidelines>)

Publicado por: Royal College of Obstetricians and Gynaecologists

Última publicação: 2022

Europa

EASL Clinical practice guidelines on the management of liver diseases in pregnancy (<https://easl.eu/publication-category/clinical-practice-guidelines>)

Publicado por: European Association for the Study of the Liver

Última publicação: 2023

Internacional

Pregnancy-related gastrointestinal and liver disease (<https://gastro.org/clinical-guidance>)

Publicado por: American Gastroenterological Association

Última publicação: 2024

América do Norte

Intrahepatic cholestasis of pregnancy (<https://www.smfm.org/publications>)

Publicado por: Society for Maternal-Fetal Medicine

Última publicação: 2021

Liver disease and pregnancy (<https://gi.org/clinical-guidelines/clinical-guidelines-sortable-list>)

Publicado por: American Journal of Gastroenterology

Última publicação: 2016

Oceania

Intrahepatic cholestasis of pregnancy - diagnosis and management: a consensus statement of the Society of Obstetric Medicine of Australia and New Zealand (SOMANZ) (<https://www.somanz.org/approval-of-written-guidelines-by-somanz>)

Publicado por: Society of Obstetric Medicine of Australia and New Zealand

Última publicação: 2023

Principais artigos

- Ovadia C, Seed PT, Sklavounos A, 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. 2019 Mar 2;393(10174):899-909. [Texto completo \(https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6396441\)](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6396441) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30773280?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30773280?tool=bestpractice.bmj.com)
- Girling J, Knight CL, Chappell L, et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: green-top guideline no. 43 June 2022. BJOG. 2022 Aug 9 [Epub ahead of print]. [Texto completo \(https://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/1471-0528.17206\)](https://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/1471-0528.17206) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35942656?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35942656?tool=bestpractice.bmj.com)
- Glantz A, Marschall HU, Mattsson LA. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: relationships between bile acid levels and fetal complication rates. Hepatology. 2004 Aug;40(2):467-74. [Texto completo \(https://aasldpubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/hep.20336\)](https://aasldpubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/hep.20336) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15368452?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15368452?tool=bestpractice.bmj.com)
- Society for Maternal-Fetal Medicine; Lee RH, Greenberg M, Metz TD, et al. Society for Maternal-Fetal Medicine consult series #53: Intrahepatic cholestasis of pregnancy: replaces consult #13, April 2011. Am J Obstet Gynecol. 2021 Feb;224(2):B2-9. [Texto completo \(https://www.ajog.org/article/S0002-9378\(20\)31284-9/fulltext\)](https://www.ajog.org/article/S0002-9378(20)31284-9/fulltext) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33197417?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33197417?tool=bestpractice.bmj.com)
- European Association for the Study of the Liver. Electronic address: easloffice@easloffice.eu, European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines on the management of liver diseases in pregnancy. J Hepatol. 2023 Sep;79(3):768-828. [Texto completo \(https://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278\(23\)00181-2/fulltext\)](https://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278(23)00181-2/fulltext) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/37394016?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/37394016?tool=bestpractice.bmj.com)
- Walker KF, Chappell LC, Hague WM, et al. Pharmacological interventions for treating intrahepatic cholestasis of pregnancy. Cochrane Database Syst Rev. 2020 Jul 27;7(7):CD000493. [Texto completo \(https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD000493.pub3/full\)](https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD000493.pub3/full) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32716060?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32716060?tool=bestpractice.bmj.com)

Referências

1. Smith DD, Rood KM. Intrahepatic cholestasis of pregnancy. Clin Obstet Gynecol. 2020 Mar;63(1):134-51. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31764000?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31764000?tool=bestpractice.bmj.com)
2. Ovadia C, Seed PT, Sklavounos A, 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. 2019 Mar 2;393(10174):899-909. [Texto completo \(https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30773280?tool=bestpractice.bmj.com\)](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30773280?tool=bestpractice.bmj.com)

www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6396441) Resumo (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30773280?tool=bestpractice.bmj.com>)

3. Stulic M, Culafic D, Boricic I, et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: a case study of the rare onset in the first trimester. *Medicina (Kaunas)*. 2019 Aug 9;55(8):454. [Texto completo \(https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6723234\)](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6723234) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31404990?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31404990?tool=bestpractice.bmj.com)
4. Lin J, Gu W, Hou Y. Diagnosis and prognosis of early-onset intrahepatic cholestasis of pregnancy: a prospective study. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2019 Mar;32(6):997-1003. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29065754?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29065754?tool=bestpractice.bmj.com)
5. Ovadia C, Williamson C. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: recent advances. *Clin Dermatol*. 2016 May-Jun;34(3):327-34. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27265070?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27265070?tool=bestpractice.bmj.com)
6. Kenyon AP, Tribe RM, Nelson-Piercy C, et al. Pruritus in pregnancy: a study of anatomical distribution and prevalence in relation to the development of obstetric cholestasis. *Obstet Med*. 2010 Mar;3(1):25-9. [Texto completo \(https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4989767\)](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4989767) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27582836?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27582836?tool=bestpractice.bmj.com)
7. ICP Support. Myth busting. 2022 [internet publication]. [Texto completo \(https://www.icpsupport.org/myths.shtml\)](https://www.icpsupport.org/myths.shtml)
8. Steele G. Reflection on a pregnancy complicated by obstetric cholestasis. *Pract Midwife*. 2012 Oct;15(9):30-2. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23252070?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23252070?tool=bestpractice.bmj.com)
9. Kenyon AP, Piercy CN, Girling J, et al. Pruritus may precede abnormal liver function tests in pregnant women with obstetric cholestasis: a longitudinal analysis. *BJOG*. 2001 Nov;108(11):1190-2. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11762661?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11762661?tool=bestpractice.bmj.com)
10. Conti-Ramsden F, McEwan M, Hill R, et al. Detection of additional abnormalities or co-morbidities in women with suspected intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Obstet Med*. 2020 Dec;13(4):185-91. [Texto completo \(https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7726172\)](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7726172) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33343695?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33343695?tool=bestpractice.bmj.com)
11. Tuson A, Chambers J. Top 10 things to know about intrahepatic cholestasis of pregnancy (ICP). *Essentially MIDIRS*. 2013 Nov;4(10):27-30. [Texto completo \(https://www.icpsupport.org/pdf/MIDIRS_2013.pdf\)](https://www.icpsupport.org/pdf/MIDIRS_2013.pdf)
12. Reyes H, Radrigan ME, Gonzalez MC, et al. Steatorrhea in patients with intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Gastroenterology*. 1987 Sep;93(3):584-90. [Texto completo \(https://www.gastrojournal.org/article/0016-5085\(87\)90922-X/pdf\)](https://www.gastrojournal.org/article/0016-5085(87)90922-X/pdf) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3609667?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3609667?tool=bestpractice.bmj.com)
13. Sadler LC, Lane M, North R. Severe fetal intracranial haemorrhage during treatment with cholestyramine for intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol*.

- 1995 Feb;102(2):169-70. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7756215?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7756215?tool=bestpractice.bmj.com)
14. Girling J, Knight CL, Chappell L, et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: green-top guideline no. 43 June 2022. BJOG. 2022 Aug 9 [Epub ahead of print]. [Texto completo \(https://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/1471-0528.17206\)](https://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/1471-0528.17206) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35942656?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35942656?tool=bestpractice.bmj.com)
15. Bicocca MJ, Sperling JD, Chauhan SP. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: review of six national and regional guidelines. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2018 Dec;231:180-7. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30396107?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30396107?tool=bestpractice.bmj.com)
16. Kenyon AP, Piercy CN, Girling J, et al. Obstetric cholestasis, outcome with active management: a series of 70 cases. BJOG. 2002 Mar;109(3):282-8. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11950183?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11950183?tool=bestpractice.bmj.com)
17. Marschall HU, Wikström Shemer E, Ludvigsson JF, et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy and associated hepatobiliary disease: a population-based cohort study. Hepatology. 2013 Oct;58(4):1385-91. [Texto completo \(https://aasldpubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/hep.26444\)](https://aasldpubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/hep.26444) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23564560?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23564560?tool=bestpractice.bmj.com)
18. Martineau M, Raker C, Powrie R, et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy is associated with an increased risk of gestational diabetes. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2014 May;176:80-5. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24462052?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24462052?tool=bestpractice.bmj.com)
19. Mor M, Shmueli A, Krispin E, et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy as a risk factor for preeclampsia. Arch Gynecol Obstet. 2020 Mar;301(3):655-64. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32034507?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32034507?tool=bestpractice.bmj.com)
20. Arafa A, Dong JY. Association between intrahepatic cholestasis of pregnancy and risk of gestational diabetes and preeclampsia: a systematic review and meta-analysis. Hypertens Pregnancy. 2020 Aug;39(3):354-60. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32326772?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32326772?tool=bestpractice.bmj.com)
21. Glantz A, Marschall HU, Mattsson LA. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: relationships between bile acid levels and fetal complication rates. Hepatology. 2004 Aug;40(2):467-74. [Texto completo \(https://aasldpubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/hep.20336\)](https://aasldpubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/hep.20336) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15368452?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15368452?tool=bestpractice.bmj.com)
22. Abedin P, Weaver JB, Egginton E. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: prevalence and ethnic distribution. Ethn Health. 1999 Feb-May;4(1-2):35-7. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10887460?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10887460?tool=bestpractice.bmj.com)
23. Chappell LC, Gurung V, Seed PT, et al. Ursodeoxycholic acid versus placebo, and early term delivery versus expectant management, in women with intrahepatic cholestasis of pregnancy: semifactorial randomised clinical trial. BMJ. 2012 Jun 13;344:e3799. [Texto completo \(https://www.bmj.com/content/344/bmj.e3799.long\)](https://www.bmj.com/content/344/bmj.e3799.long) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22695903?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22695903?tool=bestpractice.bmj.com)

24. Reyes H. Sex hormones and bile acids in intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Hepatology*. 2008 Feb;47(2):376-9. [Texto completo \(https://aasldpubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/hep.22139\)](https://aasldpubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/hep.22139) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18220280?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18220280?tool=bestpractice.bmj.com)
25. Allen AM, Kim WR, Larson JJ, et al. The epidemiology of liver diseases unique to pregnancy in a US community: a population-based study. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2016 Feb;14(2):287-94. [Texto completo \(https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4718803\)](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4718803) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26305066?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26305066?tool=bestpractice.bmj.com)
26. Marathe JA, Lim WH, Metz MP, et al. A retrospective cohort review of intrahepatic cholestasis of pregnancy in a South Australian population. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2017 Nov;218:33-8. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28926728?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28926728?tool=bestpractice.bmj.com)
27. Rook M, Vargas J, Caughey A, et al. Fetal outcomes in pregnancies complicated by intrahepatic cholestasis of pregnancy in a Northern California cohort. *PLoS One*. 2012;7(3):e28343. [Texto completo \(https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3293870\)](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3293870) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22403605?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22403605?tool=bestpractice.bmj.com)
28. Luo XL, Zhang WY. Obstetrical disease spectrum in China: an epidemiological study of 111,767 cases in 2011. *Chin Med J (Engl)*. 2015 May 5;128(9):1137-46. [Texto completo \(https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4831537\)](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4831537) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25947393?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25947393?tool=bestpractice.bmj.com)
29. Bull LN, Hu D, Shah S, et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy (ICP) in U.S. Latinas and Chileans: clinical features, ancestry analysis, and admixture mapping. *PLoS One*. 2015 May 5;10(6):e0131211. [Texto completo \(https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4488338\)](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4488338) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26126184?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26126184?tool=bestpractice.bmj.com)
30. Lee RH, Goodwin TM, Greenspoon J, et al. The prevalence of intrahepatic cholestasis of pregnancy in a primarily Latina Los Angeles population. *J Perinatol*. 2006 Sep;26(9):527-32. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16761011?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16761011?tool=bestpractice.bmj.com)
31. Turunen K, Helander K, Mattila KJ, et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy is common among patients' first-degree relatives. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2013 Sep;92(9):1108-10. [Texto completo \(https://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/aogs.12168\)](https://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/aogs.12168) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23663193?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23663193?tool=bestpractice.bmj.com)
32. Dixon PH, van Mil SW, Chambers J, et al. Contribution of variant alleles of ABCB11 to susceptibility to intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Gut*. 2009 Apr;58(4):537-44. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18987030?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18987030?tool=bestpractice.bmj.com)
33. Wasmuth HE, Glantz A, Keppeler H, et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: the severe form is associated with common variants of the hepatobiliary phospholipid transporter ABCB4 gene. *Gut*. 2007 Feb;56(2):265-70. [Texto completo \(https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1856745\)](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1856745) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16891356?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16891356?tool=bestpractice.bmj.com)
34. Dixon PH, Sambrotta M, Chambers J, et al. An expanded role for heterozygous mutations of ABCB4, ABCB11, ATP8B1, ABCC2 and TJP2 in intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Sci Rep*. 2017 Sep

- 18;7(1):11823. [Texto completo \(https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5603585\)](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5603585) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28924228?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28924228?tool=bestpractice.bmj.com)
35. Van Mil SW, Milona A, Dixon PH, et al. Functional variants of the central bile acid sensor FXR identified in intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Gastroenterology*. 2007 Aug;133(2):507-16. [Texto completo \(https://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085\(07\)00996-1/fulltext\)](https://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085(07)00996-1/fulltext) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17681172?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17681172?tool=bestpractice.bmj.com)
36. Cabrerizo R, Castaño GO, Burgueño AL, et al. Promoter DNA methylation of farnesoid X receptor and pregnane X receptor modulates the intrahepatic cholestasis of pregnancy phenotype. *PLoS One*. 2014 Jan 31;9(1):e87697. [Texto completo \(https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3909199\)](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3909199) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24498169?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24498169?tool=bestpractice.bmj.com)
37. Keitel V, Dröge C, Stepanow S, et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy (ICP): case report and review of the literature. *Z Gastroenterol*. 2016 Dec;54(12):1327-33. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27936482?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27936482?tool=bestpractice.bmj.com)
38. Schock H, Zeleniuch-Jacquotte A, Lundin E, et al. Hormone concentrations throughout uncomplicated pregnancies: a longitudinal study. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2016 Jul 4;16(1):146. [Texto completo \(https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4932669\)](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4932669) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27377060?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27377060?tool=bestpractice.bmj.com)
39. Williamson C, Hems LM, Goulis DG, et al. Clinical outcome in a series of cases of obstetric cholestasis identified via a patient support group. *BJOG*. 2004 Jul;111(7):676-81. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15198757?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15198757?tool=bestpractice.bmj.com)
40. Zipori Y, Bachar G, Farago N, et al. Vaginal progesterone treatment for the prevention of preterm birth and intrahepatic cholestasis of pregnancy: a case-control study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2020 Oct;253:117-20. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32866855?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32866855?tool=bestpractice.bmj.com)
41. Perrault F, Echelard P, Viens D, et al. Contraceptive vaginal ring-induced cholestasis in a patient with a history of intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2021 Jul;45(4):101475. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32651076?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32651076?tool=bestpractice.bmj.com)
42. Chen Y, Vasilenko A, Song X, et al. Estrogen and estrogen receptor- α -mediated transrepression of bile salt export pump. *Mol Endocrinol*. 2015 Apr;29(4):613-26. [Texto completo \(https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4399276\)](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4399276) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25675114?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25675114?tool=bestpractice.bmj.com)
43. Miszczuk GS, Barosso IR, Larocca MC, et al. Mechanisms of canalicular transporter endocytosis in the cholestatic rat liver. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*. 2018 Apr;1864(4 pt a):1072-85. [Texto completo \(https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0925443918300164\)](https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0925443918300164) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29355600?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29355600?tool=bestpractice.bmj.com)
44. Abu-Hayyeh S, Martinez-Becerra P, Sheikh Abdul Kadir SH, et al. Inhibition of Na⁺-taurocholate co-transporting polypeptide-mediated bile acid transport by cholestatic sulfated progesterone metabolites. *J Biol Chem*. 2010 May 28;285(22):16504-12. [Texto completo \(https://www.ncbi.nlm.nih.gov/\)](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/)

[pmc/articles/PMC2878045](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20177056/?tool=bestpractice.bmj.com)) Resumo (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20177056?tool=bestpractice.bmj.com>)

45. Vallejo M, Briz O, Serrano MA, et al. Potential role of trans-inhibition of the bile salt export pump by progesterone metabolites in the etiopathogenesis of intrahepatic cholestasis of pregnancy. *J Hepatol.* 2006 Jun;44(6):1150-7. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16458994?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16458994?tool=bestpractice.bmj.com)
46. Abu-Hayyeh S, Papacleovoulou G, Lövgren-Sandblom A, et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy levels of sulfated progesterone metabolites inhibit farnesoid X receptor resulting in a cholestatic phenotype. *Hepatology.* 2013 Feb;57(2):716-26. [Texto completo \(https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3592994\)](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3592994) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22961653?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22961653?tool=bestpractice.bmj.com)
47. Song X, Vasilenko A, Chen Y, et al. Transcriptional dynamics of bile salt export pump during pregnancy: mechanisms and implications in intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Hepatology.* 2014 Dec;60(6):1993-2007. [Texto completo \(https://aasldpubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/hep.27171\)](https://aasldpubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/hep.27171) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24729004?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24729004?tool=bestpractice.bmj.com)
48. Dixon PH, Levine AP, Cebola I, et al. GWAS meta-analysis of intrahepatic cholestasis of pregnancy implicates multiple hepatic genes and regulatory elements. *Nat Commun.* 2022 Aug 17;13(1):4840. [Texto completo \(https://www.nature.com/articles/s41467-022-29931-z\)](https://www.nature.com/articles/s41467-022-29931-z) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35977952?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35977952?tool=bestpractice.bmj.com)
49. Karjalainen MK, Karthikeyan S, Oliver-Williams C, et al. Genome-wide characterization of circulating metabolic biomarkers. *Nature.* 2024 Apr;628(8006):130-8. [Texto completo \(https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10990933\)](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10990933) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/38448586?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/38448586?tool=bestpractice.bmj.com)
50. Liu X, Landon MB, Chen Y, et al. Perinatal outcomes with intrahepatic cholestasis of pregnancy in twin pregnancies. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2016;29(13):2176-81. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26364658?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26364658?tool=bestpractice.bmj.com)
51. Lei LL, Lan YL, Wang SY, et al. Perinatal complications and live-birth outcomes following assisted reproductive technology: a retrospective cohort study. *Chin Med J (Engl).* 2019 Oct 20;132(20):2408-16. [Texto completo \(https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6831076\)](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6831076) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31634242?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31634242?tool=bestpractice.bmj.com)
52. Gençosmanoğlu Türkmen G, Vural Yılmaz Z, Dağlar K, et al. Low serum vitamin D level is associated with intrahepatic cholestasis of pregnancy. *J Obstet Gynaecol Res.* 2018 Sep;44(9):1712-8. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29978524?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29978524?tool=bestpractice.bmj.com)
53. Reyes H, Báez ME, González MC, et al. Selenium, zinc and copper plasma levels in intrahepatic cholestasis of pregnancy, in normal pregnancies and in healthy individuals, in Chile. *J Hepatol.* 2000 Apr;32(4):542-9. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10782901?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10782901?tool=bestpractice.bmj.com)

54. Kremer AE, Bolier R, Dixon PH, et al. Autotaxin activity has a high accuracy to diagnose intrahepatic cholestasis of pregnancy. *J Hepatol*. 2015 Apr;62(4):897-904. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25450205?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25450205?tool=bestpractice.bmj.com)
55. Abu-Hayyeh S, Ovadia C, Lieu T, et al. Prognostic and mechanistic potential of progesterone sulfates in intrahepatic cholestasis of pregnancy and pruritus gravidarum. *Hepatology*. 2016 Apr;63(4):1287-98. [Texto completo \(https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4869673\)](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4869673) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26426865?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26426865?tool=bestpractice.bmj.com)
56. Dann AT, Kenyon AP, Wierzbicki AS, et al. Plasma lipid profiles of women with intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2006 Jan;107(1):106-14. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16394047?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16394047?tool=bestpractice.bmj.com)
57. Martineau MG, Raker C, Dixon PH, et al. The metabolic profile of intrahepatic cholestasis of pregnancy is associated with impaired glucose tolerance, dyslipidemia, and increased fetal growth. *Diabetes Care*. 2015 Feb;38(2):243-8. [Texto completo \(https://diabetesjournals.org/care/article/38/2/243/37729/The-Metabolic-Profile-of-Intrahepatic-Cholestasis\)](https://diabetesjournals.org/care/article/38/2/243/37729/The-Metabolic-Profile-of-Intrahepatic-Cholestasis) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25504029?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25504029?tool=bestpractice.bmj.com)
58. Hao ZM, Ye YF, Zhang YK, et al. Lipoprotein lipase and lipid profiles in plasma and placenta from normal pregnancies compared with patients with intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2016 Aug;203:279-85. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27400425?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27400425?tool=bestpractice.bmj.com)
59. Geenes V, Lövgren-Sandblom A, Benthin L, et al. The reversed feto-maternal bile acid gradient in intrahepatic cholestasis of pregnancy is corrected by ursodeoxycholic acid. *PLoS One*. 2014 Jan 8;9(1):e83828. [Texto completo \(https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3885440\)](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3885440) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24421907?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24421907?tool=bestpractice.bmj.com)
60. Campos GA, Guerra FA, Israel EJ. Effects of cholic acid infusion in fetal lambs. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 1986;65(1):23-6. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3716776?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3716776?tool=bestpractice.bmj.com)
61. Germain AM, Kato S, Carvajal JA, et al. Bile acids increase response and expression of human myometrial oxytocin receptor. *Am J Obstet Gynecol*. 2003 Aug;189(2):577-82. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14520238?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14520238?tool=bestpractice.bmj.com)
62. Kirwan WO, Smith AN, Mitchell WD, et al. Bile acids and colonic motility in the rabbit and the human. *Gut*. 1975 Nov;16(11):894-902. [Texto completo \(https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1413128\)](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1413128) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1193418?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1193418?tool=bestpractice.bmj.com)
63. Zecca E, De Luca D, Baroni S, et al. Bile acid-induced lung injury in newborn infants: a bronchoalveolar lavage fluid study. *Pediatrics*. 2008 Jan;121(1):e146-9. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18166532?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18166532?tool=bestpractice.bmj.com)
64. Herraez E, Lozano E, Poli E, et al. Role of macrophages in bile acid-induced inflammatory response of fetal lung during maternal cholestasis. *J Mol Med (Berl)*. 2014 Apr;92(4):359-72. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24317353?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24317353?tool=bestpractice.bmj.com)

65. Reid R, Ivey KJ, Rencoret RH, et al. Fetal complications of obstetric cholestasis. Br Med J. 1976 Apr 10;1(6014):870-2. [Texto completo \(https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1639586\)](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1639586) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1083274?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1083274?tool=bestpractice.bmj.com)
66. He J, Chen L, Liang C. Clinical analysis of fetal death cases in intrahepatic cholestasis of pregnancy [in Chinese]. Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi. 2011 May;46(5):333-7. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21733367?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21733367?tool=bestpractice.bmj.com)
67. Lee RH, Incerpi MH, Miller DA, et al. Sudden fetal death in intrahepatic cholestasis of pregnancy. Obstet Gynecol. 2009 Feb;113(2 pt 2):528-31. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19155945?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19155945?tool=bestpractice.bmj.com)
68. Williamson C, Gorelik J, Eaton BM, et al. The bile acid taurocholate impairs rat cardiomyocyte function: a proposed mechanism for intra-uterine fetal death in obstetric cholestasis. Clin Sci (Lond). 2001 Apr;100(4):363-9. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11256973?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11256973?tool=bestpractice.bmj.com)
69. Ataalla WM, Ziada DH, Gaber R, et al. The impact of total bile acid levels on fetal cardiac function in intrahepatic cholestasis of pregnancy using fetal echocardiography: a tissue Doppler imaging study. J Matern Fetal Neonatal Med. 2016;29(9):1445-50. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26067266?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26067266?tool=bestpractice.bmj.com)
70. Strehlow SL, Pathak B, Goodwin TM, et al. The mechanical PR interval in fetuses of women with intrahepatic cholestasis of pregnancy. Am J Obstet Gynecol. 2010 Nov;203(5):455. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20684945?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20684945?tool=bestpractice.bmj.com)
71. Zhang LJ, Xiang H, Ding YL. Influence of total bile acid in maternal serum and cord blood on neonatal cardiac function from intrahepatic cholestasis of pregnancy [in Chinese]. Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi. 2009 Mar;44(3):188-90. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19570443?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19570443?tool=bestpractice.bmj.com)
72. Vasavan T, Deepak S, Jayawardane IA, et al. Fetal cardiac dysfunction in intrahepatic cholestasis of pregnancy is associated with elevated serum bile acid concentrations. J Hepatol. 2021 May;74(5):1087-96. [Texto completo \(https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8062912\)](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8062912) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33276032?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33276032?tool=bestpractice.bmj.com)
73. Dolinsky BM, Zelig CM, Paonessa DJ, et al. Effect of taurocholic acid on fetoplacental arterial pressures in a dual perfusion placental cotyledon model: a novel approach to intrahepatic cholestasis of pregnancy. J Reprod Med. 2014 Jul-Aug;59(7-8):367-70. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25098026?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25098026?tool=bestpractice.bmj.com)
74. Wijarnpreecha K, Thongprayoon C, Sanguankeo A, et al. Hepatitis C infection and intrahepatic cholestasis of pregnancy: a systematic review and meta-analysis. Clin Res Hepatol Gastroenterol. 2017 Feb;41(1):39-45. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27542514?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27542514?tool=bestpractice.bmj.com)

75. Wu K, Wang H, Li S, et al. Maternal hepatitis B infection status and adverse pregnancy outcomes: a retrospective cohort analysis. Arch Gynecol Obstet. 2020 Sep;302(3):595-602. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32705338?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32705338?tool=bestpractice.bmj.com)
76. Society for Maternal-Fetal Medicine; Lee RH, Greenberg M, Metz TD, et al. Society for Maternal-Fetal Medicine consult series #53: Intrahepatic cholestasis of pregnancy: replaces consult #13, April 2011. Am J Obstet Gynecol. 2021 Feb;224(2):B2-9. [Texto completo \(https://www.ajog.org/article/S0002-9378\(20\)31284-9/fulltext\)](https://www.ajog.org/article/S0002-9378(20)31284-9/fulltext) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33197417?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33197417?tool=bestpractice.bmj.com)
77. Estiú MC, Frailuna MA, Otero C, et al. Relationship between early onset severe intrahepatic cholestasis of pregnancy and higher risk of meconium-stained fluid. PLoS One. 2017 Apr 24;12(4):e0176504. [Texto completo \(https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5402936\)](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5402936) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28437442?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28437442?tool=bestpractice.bmj.com)
78. Zhang Y, Shi D, Abagyan R, et al. Population scale retrospective analysis reveals potential risk of cholestasis in pregnant women taking omeprazole, lansoprazole, and amoxicillin. Interdiscip Sci. 2019 Jun;11(2):273-81. [Texto completo \(https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7172024\)](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7172024) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31106388?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31106388?tool=bestpractice.bmj.com)
79. European Association for the Study of the Liver. Electronic address: easloffice@easloffice.eu, European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines on the management of liver diseases in pregnancy. J Hepatol. 2023 Sep;79(3):768-828. [Texto completo \(https://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278\(23\)00181-2/fulltext\)](https://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278(23)00181-2/fulltext) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/37394016?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/37394016?tool=bestpractice.bmj.com)
80. Kothari S, Afshar Y, Friedman LS, et al. AGA clinical practice update on pregnancy-related gastrointestinal and liver disease: expert review. Gastroenterology. 2024 Oct;167(5):1033-45. [Texto completo \(https://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085\(24\)05118-7/fulltext\)](https://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085(24)05118-7/fulltext) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/39140906?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/39140906?tool=bestpractice.bmj.com)
81. Manzotti C, Casazza G, Stimac T, et al. Total serum bile acids or serum bile acid profile, or both, for the diagnosis of intrahepatic cholestasis of pregnancy. Cochrane Database Syst Rev. 2019 Jul 5;7(7):CD012546. [Texto completo \(https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD012546.pub2/full\)](https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD012546.pub2/full) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31283001?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31283001?tool=bestpractice.bmj.com)
82. Furrer R, Winter K, Schäffer L, et al. Postpartum blood loss in women treated for intrahepatic cholestasis of pregnancy. Obstet Gynecol. 2016 Nov;128(5):1048-52. [Texto completo \(https://www.zora.uzh.ch/id/eprint/126808\)](https://www.zora.uzh.ch/id/eprint/126808) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27741180?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27741180?tool=bestpractice.bmj.com)
83. Lewiecki EM, Rahman F. Pruritus. A manifestation of iron deficiency. JAMA. 1976 Nov 15;236(20):2319-20. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/989837?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/989837?tool=bestpractice.bmj.com)
84. Lundåsen T, Gälman C, Angelin B, et al. Circulating intestinal fibroblast growth factor 19 has a pronounced diurnal variation and modulates hepatic bile acid synthesis in man. J Intern Med. 2006 Dec;260(6):530-6. [Texto completo \(https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/\)](https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/)

- j.1365-2796.2006.01731.x) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17116003?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17116003?tool=bestpractice.bmj.com)
85. Smith DD, Kiefer MK, Lee AJ, et al. Effect of fasting on total bile acid levels in pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2020 Dec;136(6):1204-10. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33156200?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33156200?tool=bestpractice.bmj.com)
 86. Mitchell AL, Ovadia C, Syngelaki A, et al. Re-evaluating diagnostic thresholds for intrahepatic cholestasis of pregnancy: case-control and cohort study. *BJOG.* 2021 Sep;128(10):1635-44. [Texto completo \(https://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/1471-0528.16669\)](https://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/1471-0528.16669) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33586324?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33586324?tool=bestpractice.bmj.com)
 87. European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines: drug-induced liver injury. *J Hepatol.* 2019 Jun;70(6):1222-61. [Texto completo \(https://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278\(19\)30129-1/fulltext\)](https://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278(19)30129-1/fulltext) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30926241?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30926241?tool=bestpractice.bmj.com)
 88. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Guidance for maternal medicine services in the coronavirus (COVID-19) pandemic. Dec 2020 [internet publication]. [Texto completo \(https://www.rcog.org.uk/media/nkpfvim5/2020-12-09-guidance-for-maternal-medicine-services-in-the-coronavirus-c.pdf\)](https://www.rcog.org.uk/media/nkpfvim5/2020-12-09-guidance-for-maternal-medicine-services-in-the-coronavirus-c.pdf)
 89. Di Mascio D, Quist-Nelson J, Riegel M, et al. Perinatal death by bile acid levels in intrahepatic cholestasis of pregnancy: a systematic review. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2021 Nov;34(21):3614-22. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31744346?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31744346?tool=bestpractice.bmj.com)
 90. Walker KF, Chappell LC, Hague WM, et al. Pharmacological interventions for treating intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020 Jul 27;7(7):CD000493. [Texto completo \(https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD000493.pub3/full\)](https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD000493.pub3/full) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32716060?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32716060?tool=bestpractice.bmj.com)
 91. Manna LB, Ovadia C, Lövgren-Sandblom A, et al. Enzymatic quantification of total serum bile acids as a monitoring strategy for women with intrahepatic cholestasis of pregnancy receiving ursodeoxycholic acid treatment: a cohort study. *BJOG.* 2019 Dec;126(13):1633-40. [Texto completo \(https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6899621\)](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6899621) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31483939?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31483939?tool=bestpractice.bmj.com)
 92. Chappell LC, Bell JL, Smith A, et al. Ursodeoxycholic acid versus placebo in women with intrahepatic cholestasis of pregnancy (PITCHES): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2019 Sep 7;394(10201):849-60. [Texto completo \(https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6739598\)](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6739598) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31378395?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31378395?tool=bestpractice.bmj.com)
 93. Ovadia C, Sajous J, Seed PT, et al. Ursodeoxycholic acid in intrahepatic cholestasis of pregnancy: a systematic review and individual participant data meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2021 Jul;6(7):547-58. [Texto completo \(https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8192305\)](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8192305) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33915090?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33915090?tool=bestpractice.bmj.com)

94. Hague WM, Briley A, Callaway L, et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy - diagnosis and management: a consensus statement of the Society of Obstetric Medicine of Australia and New Zealand (SOMANZ): Executive summary. Aust N Z J Obstet Gynaecol. 2023 Oct;63(5):656-65. [Texto completo \(https://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/ajo.13719\)](https://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/ajo.13719) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/37431680?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/37431680?tool=bestpractice.bmj.com)
95. Kondrackiene J, Beuers U, Kupcinskas L. Efficacy and safety of ursodeoxycholic acid versus cholestyramine in intrahepatic cholestasis of pregnancy. Gastroenterology. 2005 Sep;129(3):894-901. [Texto completo \(https://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085\(05\)01121-2/fulltext\)](https://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085(05)01121-2/fulltext) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16143129?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16143129?tool=bestpractice.bmj.com)
96. Zhang L, Liu XH, Qi HB, et al. Ursodeoxycholic acid and S-adenosylmethionine in the treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy: a multi-centered randomized controlled trial. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2015 Oct;19(19):3770-6. [Texto completo \(https://www.europeanreview.org/wp/wp-content/uploads/3770-3776.pdf\)](https://www.europeanreview.org/wp/wp-content/uploads/3770-3776.pdf) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26502869?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26502869?tool=bestpractice.bmj.com)
97. Binser T, Salaj P, Zima T, et al. Randomized prospective comparative study of ursodeoxycholic acid and S-adenosyl-L-methionine in the treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy. J Perinat Med. 2006;34(5):383-91. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16965225?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16965225?tool=bestpractice.bmj.com)
98. Geenes V, Chambers J, Khurana R, et al. Rifampicin in the treatment of severe intrahepatic cholestasis of pregnancy. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2015 Jun;189:59-63. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25864112?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25864112?tool=bestpractice.bmj.com)
99. Glantz A, Marschall HU, Lammert F, et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: a randomized controlled trial comparing dexamethasone and ursodeoxycholic acid. Hepatology. 2005 Dec;42(6):1399-405. [Texto completo \(https://aasldpubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/hep.20952\)](https://aasldpubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/hep.20952) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16317669?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16317669?tool=bestpractice.bmj.com)
100. Ovadia C, Lövgren-Sandblom A, Edwards LA, et al. Therapeutic plasma exchange as a novel treatment for severe intrahepatic cholestasis of pregnancy: case series and mechanism of action. J Clin Apher. 2018 Dec;33(6):638-44. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30321466?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30321466?tool=bestpractice.bmj.com)
101. Puljic A, Kim E, Page J, et al. The risk of infant and fetal death by each additional week of expectant management in intrahepatic cholestasis of pregnancy by gestational age. Am J Obstet Gynecol. 2015 May;212(5):667.e1-5. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25687562?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25687562?tool=bestpractice.bmj.com)
102. Lo JO, Shaffer BL, Allen AJ, et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy and timing of delivery. J Matern Fetal Neonatal Med. 2015;28(18):2254-8. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25371372?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25371372?tool=bestpractice.bmj.com)
103. Geenes V, Chappell LC, Seed PT, et al. Association of severe intrahepatic cholestasis of pregnancy with adverse pregnancy outcomes: a prospective population-based case-control study. Hepatology.

2014 Apr;59(4):1482-91. [Texto completo \(https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4296226\)](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4296226)
[Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23857305?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23857305?tool=bestpractice.bmj.com)

104. DeLeon A, De Oliveira GS, Kalayil M, et al. The incidence of coagulopathy in pregnant patients with intrahepatic cholestasis: should we delay or avoid neuraxial analgesia? J Clin Anesth. 2014 Dec;26(8):623-7. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25439411?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25439411?tool=bestpractice.bmj.com)
105. Wikström Shemer EA, Stephansson O, Thuresson M, et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy and cancer, immune-mediated and cardiovascular diseases: a population-based cohort study. J Hepatol. 2015 Aug;63(2):456-61. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25772037?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25772037?tool=bestpractice.bmj.com)
106. Hämäläinen ST, Turunen K, Mattila KJ, et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy and associated causes of death: a cohort study with follow-up of 27-46 years. BMC Womens Health. 2018 Jun 19;18(1):98. [Texto completo \(https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6006795\)](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6006795) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29914448?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29914448?tool=bestpractice.bmj.com)
107. Chen S, Ahlqvist VH, Sjöqvist H, et al. Maternal intrahepatic cholestasis of pregnancy and neurodevelopmental conditions in offspring: a population-based cohort study of 2 million Swedish children. PLoS Med. 2024 Jan;21(1):e1004331. [Texto completo \(https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10790993\)](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10790993) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/38227577?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/38227577?tool=bestpractice.bmj.com)
108. Papacleovoulou G, Abu-Hayyeh S, Nikolopoulou E, et al. Maternal cholestasis during pregnancy programs metabolic disease in offspring. J Clin Invest. 2013 Jul;123(7):3172-81. [Texto completo \(https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3696570\)](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3696570) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23934127?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23934127?tool=bestpractice.bmj.com)
109. Zhao C, Wang X, Cong Y, et al. Effects of bile acids and the bile acid receptor FXR agonist on the respiratory rhythm in the in vitro brainstem medulla slice of neonatal Sprague-Dawley rats. PLoS One. 2014 Nov 18;9(11):e112212. [Texto completo \(https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4236123\)](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4236123) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25405617?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25405617?tool=bestpractice.bmj.com)
110. National Institute for Health and Care Excellence. Preterm labour and birth. Jun 2022 [internet publication]. [Texto completo \(https://www.nice.org.uk/guidance/ng25\)](https://www.nice.org.uk/guidance/ng25)
111. Stock SJ, Thomson AJ, Papworth S, et al. Antenatal corticosteroids to reduce neonatal morbidity and mortality: green-top guideline no. 74. BJOG. 2022 Jul;129(8):e35-60. [Texto completo \(https://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/1471-0528.17027\)](https://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/1471-0528.17027) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35172391?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35172391?tool=bestpractice.bmj.com)
112. American College of Obstetricians and Gynecologists. Committee opinion no. 455: magnesium sulfate before anticipated preterm birth for neuroprotection. Obstet Gynecol. 2010 Mar;115(3):669-71. [Texto completo \(https://www.acog.org/clinical/clinical-guidance/committee-opinion/articles/2010/03/magnesium-sulfate-before-anticipated-preterm-birth-for-neuroprotection\)](https://www.acog.org/clinical/clinical-guidance/committee-opinion/articles/2010/03/magnesium-sulfate-before-anticipated-preterm-birth-for-neuroprotection) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20177305?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20177305?tool=bestpractice.bmj.com)

Aviso legal

O BMJ Best Practice destina-se a profissionais da área médica licenciados. A BMJ Publishing Group Ltd (BMJ) não defende nem apoia o uso de qualquer medicamento ou terapia contidos nesta publicação, nem diagnostica pacientes. Como profissional da área médica, são de sua inteira responsabilidade a assistência e o tratamento dos seus pacientes, e você deve usar seu próprio julgamento clínico e sua experiência ao utilizar este produto.

Este documento não tem a pretensão de cobrir todos os métodos diagnósticos, tratamentos, acompanhamentos, medicamentos e contraindicações ou efeitos colaterais possíveis. Além disso, como os padrões e práticas na medicina mudam à medida que são disponibilizados novos dados, você deve consultar várias fontes. Recomendamos que você verifique de maneira independente os diagnósticos, tratamentos e acompanhamentos específicos para verificar se são a opção adequada para seu paciente em sua região. Além disso, em relação aos medicamentos que exijam prescrição médica, você deve consultar a bula do produto, que acompanha cada medicamento, para verificar as condições de uso e identificar quaisquer alterações na posologia ou contraindicações, principalmente se o medicamento administrado for novo, usado com pouca frequência ou tiver uma faixa terapêutica estrita. Você deve sempre verificar se os medicamentos referenciados estão licenciados para o uso especificado e às doses especificadas na sua região.

As informações incluídas no BMJ Best Practice são fornecidas "na maneira em que se encontram", sem nenhuma declaração, condição ou garantia de serem precisas ou atualizadas. A BMJ, suas licenciadoras ou licenciadas não assumem nenhuma responsabilidade por nenhum aspecto do tratamento administrado a qualquer paciente com o auxílio dessas informações. Nos limites da lei, a BMJ e suas licenciadoras e licenciadas não deverão incorrer em qualquer responsabilização, incluindo, mas não limitada a, responsabilização por eventuais danos decorrentes do conteúdo. São excluídas todas as condições, garantias e outros termos que possam estar implícitos por lei, incluindo, entre outros, garantias de qualidade satisfatória, adequação a um fim específico, uso de assistência e habilidade razoáveis e não violação de direitos de propriedade.

Caso o BMJ Best Practice tenha sido traduzido a outro idioma diferente do inglês, a BMJ não garante a precisão e a confiabilidade das traduções ou do conteúdo fornecido por terceiros (incluindo, mas não limitado a, regulamentos locais, diretrizes clínicas, terminologia, nomes de medicamentos e dosagens de medicamentos). A BMJ não se responsabiliza por erros e omissões decorrentes das traduções e adaptações ou de outras ações. Quando o BMJ Best Practice apresenta nomes de medicamentos, usa apenas a Denominação Comum Internacional (DCI) recomendada. É possível que alguns formulários de medicamentos possam referir-se ao mesmo medicamento com nomes diferentes.

Observe que as formulações e doses recomendadas podem ser diferentes entre os bancos de dados de medicamentos, nomes e marcas de medicamentos, formulários de medicamentos ou localidades. Deve-se sempre consultar o formulário de medicamentos local para obter informações completas sobre a prescrição.

As recomendações de tratamento presentes no BMJ Best Practice são específicas para cada grupo de pacientes. Recomenda-se cautela ao selecionar o formulário de medicamento, pois algumas recomendações de tratamento destinam-se apenas a adultos, e os links externos para formulários pediátricos não necessariamente recomendam o uso em crianças (e vice-versa). Sempre verifique se você selecionou o formulário de medicamento correto para o seu paciente.

Quando sua versão do BMJ Best Practice não estiver integrada a um formulário de medicamento local, você deve consultar um banco de dados farmacêutico local para obter informações completas sobre o medicamento, incluindo as contraindicações, interações medicamentosas e dosagens alternativas antes de fazer a prescrição.

Interpretação dos números

Independentemente do idioma do conteúdo, os numerais são exibidos de acordo com o padrão de separador numérico do documento original em inglês. Por exemplo, os números de 4 dígitos não devem incluir vírgula ou ponto; os números de 5 ou mais dígitos devem incluir vírgulas; e os números menores que 1 devem incluir pontos decimais. Consulte a Figura 1 abaixo para ver uma tabela explicativa.

A BMJ não se responsabiliza pela interpretação incorreta de números que estejam em conformidade com o padrão de separador numérico mencionado.

Esta abordagem está alinhada com a orientação do [Bureau Internacional de Pesos e Medidas](#).

Figura 1 – Padrão numérico do BMJ Best Practice

numerais de 5 dígitos: 10,000

numerais de 4 dígitos: 1000

numerais < 1: 0.25

Nosso site completo e os termos e condições de inscrição podem ser encontrados aqui: [Termos e Condições do site](#).

Fale conosco

+ 44 (0) 207 111 1105

support@bmj.com

BMJ

BMA House

Tavistock Square

London

WC1H 9JR

UK

Colaboradores:

// Autores:

Catherine Williamson, FRCP, FMedSci

Professor of Women's Health

King's College London, Honorary Consultant in Obstetric Medicine, Guy's and St Thomas' NHS Foundation Trust, London, UK

Declarações: CW is an author of a number of references cited in this topic. She consults for Mirum Pharmaceuticals and GSK and has been reimbursed for her time given to advise on ileal bile acid inhibitors. She has been a member of two Medical Research Council Boards (Public Health and Systems Medicine Board and Public Health Strategy Board) and is on the Scientific Committee of the Society for Endocrinology. CW has grants from NIHR, Diabetes UK, Lauren Page Trust, and ICP Support.

Caroline Ovadia, BMBCh, MA, PhD, MRCOG

Clinical Senior Lecturer in Obstetrics

King's College London, Honorary Consultant Obstetrician, Guy's and St Thomas' NHS Foundation Trust, London, UK

Declarações: CO is an author of a number of references cited in this topic. She has consulted for Mirum Pharmaceuticals.

// Agradecimentos:

Professor Catherine Williamson and Dr Caroline Ovadia would like to gratefully acknowledge Dr Robert H. Debbs and Dr Derek Jurus, previous contributors to this topic.

Declarações: RHD and DJ declare that they have no competing interests.

// Pares revisores:

Frank Lammert, MD

Director

Department of Internal Medicine II, Professor Internal Medicine, Saarland University Hospital, Homburg, Germany

Declarações: FL declares that he has no competing interests.

Ron Librizzi, DO, FACOG

Director

Maternal Fetal Medicine, Virtua Health System, Associate Professor of Obstetrics and Gynecology, Thomas Jefferson University School of Medicine, Philadelphia, PA

Declarações: RL declares that he has no competing interests.

Vincenzo Berghella, MD, FACOG

Director

Maternal Fetal Medicine, Professor, Obstetrics and Gynecology, Thomas Jefferson University School of Medicine, Philadelphia, PA

Declarações: VB declares that he has no competing interests.