

**Atualização sobre as Colestases Intra-
hepáticas Familiares Progressivas e sua
relação com a Colestase Intra-hepática da
Gravidez - Revisão Bibliográfica**

Patrícia Sousa Costa Lima dos Santos

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em

Medicina

(Mestrado Integrado)

Orientador: Professor Doutor Jorge Luiz dos Santos

abril 2022

Dedicatória

Aos meus pais e à minha irmã por estarem sempre presentes e por serem os meus maiores incentivadores.

À minha família que, mesmo estando longe, sempre se fizeram presentes e tornaram o longe um pouco mais perto.

Agradecimentos

Um agradecimento especial ao meu orientador, o Professor Doutor Jorge Luiz dos Santos, por ter aceitado orientar-me neste processo tão importante do meu percurso académico. Pelo profissional e docente que é e pela dedicação e disponibilidade que demonstrou para comigo e com esta dissertação.

Agradeço à Faculdade de Ciências da Saúde e à Universidade da Beira Interior por estes 6 anos enriquecedores, não só a nível académico mas também a nível pessoal.

A todos os docentes e profissionais que partilharam comigo o seu conhecimento.

Às minhas amigas da Covilhã e de Viseu e a todas as pessoas que conheci e que tornaram este percurso tão bonito.

Aos meus pais, à minha irmã e à minha família que sempre acreditaram em mim, especialmente à minha mãe, grande incentivadora e apoio durante a realização desta dissertação.

Prefácio

Título: Atualização sobre as Colestases Intra-hepáticas Familiares Progressivas e sua relação com a Colestase Intra-hepática da Gravidez

Autor(a): Patrícia Sousa Costa Lima dos Santos

Orientador(es): Professor Doutor Jorge Luíz dos Santos

Área Científica: Gastroenterologia Pediátrica

Resumo

Introdução: A Colestase Intra-hepática Familiar Progressiva (PFIC) é um grupo heterogêneo de doenças hereditárias autossômicas recessivas que têm início no período neonatal. Tem uma incidência estimada de 1:50 000 a 1:100 000 nascimentos. Destacam-se três formas clínicas principais, PFIC1, PFIC2, PFIC3. A Colestase Intra-hepática da Gravidez (ICP) é a doença hepática mais comum na gravidez e caracteriza-se por colestase e prurido transitórios.

Objetivos: Esta dissertação tem como objetivo a realização de uma revisão bibliográfica sobre as 3 formas clínicas principais de PFIC, e estabelecer a sua relação com a Colestase Intra-hepática da Gravidez. Contribuindo assim para o diagnóstico precoce destas duas entidades.

Metodologia: Pesquisa na base de dados da PubMed de artigos sobre as três formas clínicas principais de PFIC nos últimos 5 anos, e de artigos sobre a ICP nos últimos 2 anos.

Resultados: Existem três principais formas clínicas, PFIC1, PFIC2, PFIC3, causadas por três genes distintos: FIC1 (gene ATP8B1) para PFIC1; BSEP (gene ABCB11) para PFIC2; e MDR3 (gene ABCB4) para PFIC3, sendo as PFIC 1 e 2, responsáveis por 2/3 dos casos. Em mulheres grávidas, com mutações nos genes implicados nas PFIC's, pode observar-se uma forma transitória de colestase que se inicia no terceiro trimestre da gravidez, desencadeada por fatores hormonais e ambientais, a ICP.

Conclusão: A Colestase Intra-hepática Familiar Progressiva resulta em morbimortalidade elevada, na ausência de transplante hepático. A Colestase Intra-hepática da Gravidez, apesar de resolver espontaneamente após o parto, está associada a complicações fetais severas. Deste modo, estas duas entidades devem ser tidas em consideração aquando de uma apresentação colestatia, a fim de atuar de forma precoce e eficaz. A Colestase Intra-hepática da Gravidez envolve os mesmos genes que as três principais formas clínicas de PFICs, mais frequentemente o gene ABCD4, e é um fenótipo que representa um contínuo da mesma doença.

Palavras-chave

Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis; Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy.

Abstract

Introduction: Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis (PFIC) is a heterogeneous group of inherited autosomal recessive diseases that begin in the neonatal period. It has an estimated incidence of 1:50,000 to 1:100,000 births. There are three main clinical forms, PFIC1, PFIC2, PFIC3. Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy (ICP) is the most common liver disease in pregnancy and is characterized by transient cholestasis and pruritus.

Objectives: This Master's Degree Thesis intends to review the literature on the three main clinical forms of PFIC and to establish the relation of PFIC and Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy. Thus contributing to the early diagnosis of these two entities.

Methodology: Search on PubMed database of articles on the three main clinical forms of PFIC in the last 5 years, and of articles on ICP in the last 2 years.

Results: There are three main clinical forms, PFIC1, PFIC, PFIC3, PFIC2 by three distinct genes: FIC1 (ATP8B1 gene) for PFIC1; BSEP (ABCB11 gene) for PFIC2; and MDR3 (ABCB4 gene) for PFIC3, being that PFIC 1 and 2 are responsible for 2/3 of the cases. In pregnant women, with mutations in the genes involved in PFIC's, a transient form of cholestasis can be observed, beginning in the third trimester of pregnancy, triggered by hormonal and environmental factors, named ICP.

Conclusion: Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis results in high morbidity and mortality in the absence of liver transplantation. Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy, despite resolving spontaneously after delivery, is associated with severe fetal complications. Thus, these two entities must be taken into account when in the presence of a cholestatic presentation, in order to act early and effectively. Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy involves the same genes as the three main clinical forms of PFICs, most often the ABCD4 gene, and is a phenotype that represents a continuum of the same disease.

Keywords

Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis; Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy.

Índice

Dedicatória	iii
Agradecimentos	v
Prefácio	vii
Resumo	ix
Abstract	xi
Keywords	xi
Lista de Figuras	xv
Lista de Tabelas	xvii
Lista de Acrónimos	xix
1. Introdução	1
2. Objetivos	3
3. Metodologia	5
4. Desenvolvimento	7
4.1. Características fisiológicas da síntese de ácidos biliares e fluxo biliar	7
4.2. Colestase Intra-hepática Familiar Progressiva	9
4.2.1. Colestase Intra-hepática Familiar Progressiva 1	9
4.2.2. Colestase Intra-hepática Familiar Progressiva 2	9
4.2.3. Colestase Intra-hepática Familiar Progressiva 3	10
4.2.4. Diagnóstico	11
4.2.5. Manifestações Clínicas	13
4.2.6. Tratamento	15
4.2.7. Prognóstico	16
4.3. Colestase Intra-hepática da Gravidez	17
4.3.1. Diagnóstico	18
4.3.2. Complicações maternas	18
4.3.3. Complicações obstétricas e fetais	19
4.3.4. Tratamento	19
5. Conclusão	25
6. Bibliografia	27

Lista de Figuras

Figura 1 - Detalhe dos mecanismos de síntese, conjugação e secreção canalicular dos compostos da bÍlis, incluindo sais biliares	11
Figura 2 - Algoritmo de investigação da colestase na infância, com foco nas Colestases Intra-hepáticas Familiares Progressivas (PFICs)	12
Figura 3 - Algoritmo de abordagem à Colestase Intra-hepática da Gravidez	23

Lista de Tabelas

Tabela 1 – Doenças associadas a Colestase Intra-hepática Familiar Progressiva e Colestase Intra-hepática da Gravidez	14
Tabela 2 – Tratamento da Colestase Intra-hepática Familiar Progressiva e Colestase Intra-hepática da Gravidez	22

Lista de Acrónimos

AE2	Permutador cloreto/bicarbonato 2
AFP	Alfa-1-fetoproteína
ALT	Alanina Aminotransferase
ASBT	Transportador de ácido biliar sódio-dependente
AST	Aspartato Aminotransferase
BRIC	Colestase Intra-hepática benigna recorrente
BSEP	Bomba de exportação de sais biliares
CA	Ácido cólico
CDCA	Ácido quenodesoxicólico
CFTR	Regulador de condutância transmembrana
FIC1	Proteína 1 da colestase intra-hepática familiar
FXR	Recetor <i>farnesoid X</i>
GGT	Gama glutamyl transferase
IBAT	Transportador ileal de ácidos biliares
ICP	Colestase Intra-hepática da Gravidez
IE	Exclusão do íleo terminal
LT	Transplante hepático
MDR3	Proteína 3 resistente a fármacos
PEBD	Derivação parcial biliar externa
PFIC	Colestase Intra-hepática Familiar Progressiva
PIBD	Derivação parcial biliar interna
RCOG	<i>Royal College of Obstetricians and Gynaecologists</i>
SMFM	<i>Society for Maternal-Fetal Medicine</i>
UDCA	Ácido ursodesoxicólico

1. Introdução

A colestase é um processo patológico decorrente de alterações anatômicas ou funcionais, que levam à obstrução ao fluxo biliar e à acumulação no fígado e no organismo dos compostos normalmente excretados através da bÍlis, incluindo sais biliares e seus metabolitos, pigmentos biliares, colesterol entre outros. A icterícia é frequente nos lactentes contudo, quando se prolonga além dos 14 dias e, havendo coexistência de icterícia neonatal com fezes acólicas ou hipocólicas, deve sempre ser realizada uma investigação pela dosagem dos níveis séricos de bilirrubina de forma a identificar colestase através do aumento de bilirrubina conjugada. A colestase é dita neonatal quando se inicia até aos 4 meses de vida, podendo manter-se após este período, e levar à hepatopatia crónica. Deste modo, os lactentes colestáticos apresentam hiperbilirrubinemia conjugada, sendo as manifestações clínicas típicas a icterícia, causada por elevados níveis séricos de bilirrubina conjugada, hipocolia ou acolia fecal, colúria, prurido e xantomas, estes dois últimos de mais difícil identificação nos lactentes.

A colestase neonatal pode ter causas intra-hepáticas, quando o processo patológico envolve os mecanismos de produção e excreção canalicular da bÍlis, e causas extra-hepáticas, quando o processo patológico ocorre devido à obstrução mecânica do fluxo biliar nos ductos biliares maiores. A atresia biliar, caracterizada por obstrução completa do ducto colédoco por mecanismo não ainda definido, mas claramente relacionado a um processo esclerosante e obstrutivo biliar progressivo, é a causa extra-hepática mais comum de colestase neonatal, causando entre 35 por cento a 40 por cento dos casos de colestase neonatal e é a indicação mais frequente de transplante hepático na infância.

Entre as diversas doenças intra-hepáticas que se iniciam no período neonatal incluem-se diferentes tipos de colestase intra-hepática familiar progressiva (PFIC), um grupo heterogéneo de doenças hereditárias autossómicas recessivas, que se iniciam no período neonatal, e que interferem na formação da bÍlis apresentando-se com colestase de origem hepatocelular (1), levando a doença colestática crónica. Decorrem de anormalidades moleculares envolvidas no processo da secreção da bÍlis nos canalículos biliares e na formação inicial da bÍlis canalicular. As manifestações clínicas de colestase surgem precocemente, no período neonatal ou no primeiro ano de vida. (1) Estima-se que ocorra entre 1:50 000 a 1:100 000 nascimentos (1–3) e pensa-se que acomete igualmente ambos os sexos (1) (4), representando cerca de 10 a 15 por cento das causas de colestase. (2) O

termo PFIC inclui três principais formas clínicas, PFIC1, PFIC2, PFIC3, causadas por três genes distintos: FIC1 (gene ATP8B1) para PFIC1; BSEP (gene ABCB11) para PFIC2; e MDR3 (gene ABCB4) para PFIC3, sendo as PFIC 1 e 2, responsáveis por 2/3 dos casos.

Mutações heterozigotas nos genes implicados nas três principais formas clínicas de PFIC, e anteriormente referidos (ATP8B1, ABCB11 e ABCB4), estão também implicados na patogênese da colestase intra-hepática gestacional (ICP), mais frequentemente mutações heterozigóticas simples ou compostas no gene ABCB4. (5) Esta é uma forma transitória de colestase que se inicia no terceiro trimestre da gravidez, e é desencadeada por fatores hormonais e ambientais em mulheres geneticamente suscetíveis, sendo associada a desfechos fetais adversos.

2. Objetivos

Esta dissertação tem como objetivo a realização de uma revisão bibliográfica ampla e atualizada sobre as PFIC's, nomeadamente a PFIC1, PFIC2 e PFIC3, bem como estabelecer a sua relação com a colestase intra-hepática da gravidez. Contribuindo para a sensibilização de diagnósticos que podem passar despercebidos e que, se tardios, podem colocar em risco a vida do recém-nascido.

3. Metodologia

Foi realizada uma pesquisa, na base de dados da PubMed em Outubro de 2021, de artigos de revisão, artigos de revisão sistemática e meta-análises, com as seguintes palavras-chave: ("progressive familial intrahepatic cholestasis") OR (PFIC)), relativamente aos últimos 5 anos, da qual se obtiveram 44 resultados. Foram validados 29 artigos dos 44 obtidos, sendo que os critérios de exclusão foram: artigos de relatos de caso, artigos sem relação com o tema e artigos de estudos em animais. Já os critérios de inclusão foram: artigos relevantes para o tema, artigos que abordem a etiologia, patofisiologia, diagnóstico e tratamento da PFIC.

Uma segunda pesquisa de artigos de revisão e meta-análises foi realizada, na base de dados da PubMed, com as seguintes palavras chave: ("intrahepatic cholestasis of pregnancy"), relativamente aos últimos 2 anos, da qual se obtiveram 32 resultados, resultou na validação de 8 artigos. Os critérios de exclusão foram: artigos de relatos de caso, artigos sem relação com o tema e artigos de estudos em animais. Já os critérios de inclusão foram: artigos relevantes para o tema, artigos que abordem a etiologia, patofisiologia, diagnóstico e tratamento da ICP.

Adicionalmente, foram consultados artigos que figuram como referências nos artigos validados na primeira e segunda pesquisa, dado o seu contributo adicional ao tema, pelo que figuram na bibliografia referências de data anterior ao limite de ambas as pesquisas – últimos 5 ou 2 anos.

Além de artigos científicos, foram usadas outras fontes que se encontram listadas na bibliografia, algumas citadas ao longo do texto e outras, que sendo relevantes para o tema, serviram de leitura de base.

4. Desenvolvimento

4.1. Características fisiológicas da síntese de ácidos biliares e fluxo biliar

A síntese de ácidos biliares (fig.1) ocorre no citosol hepatocelular, retículo endoplasmático, mitocôndrias e peroxissomas. Após reações sequenciais como hidroxilação, oxidação, isomerização, redução e clivagem oxidativa, o colesterol é convertido em ácidos biliares primários anfipáticos, essenciais para a formação de micelas e posterior absorção de lípidos. Nos peroxissomas, os ácidos biliares primários são conjugados com os aminoácidos taurina e glicina, tornando-se sais biliares, moléculas com maior hidrossolubilidade que os ácidos biliares, impermeáveis à difusão passiva nas membranas celulares, resistentes à precipitação em pH fisiológico e à ação de enzimas pancreáticas. Os sais biliares (ácidos biliares conjugados) são a forma em que as moléculas biliares se apresentam na bÍlis. No caso dos seres humanos, os principais ácidos biliares primários são os ácidos quenodesoxicólico e cólico.

Após a síntese e conjugação dos ácidos biliares primários e reconjugação dos ácidos biliares secundários, que foram reabsorvidos no intestino através da circulação entero-hepática, os ácidos biliares conjugados deslocam-se até à membrana canalicular, através da qual são transportados para o lúmen pela bomba de exportação de sais biliares (BSEP). Outras moléculas, como fosfolípídios, glutatona, ácidos orgânicos, aniões orgânicos também atravessam a membrana canalicular com a ajuda de seus transportadores ATP-dependentes a fim de formar a bÍlis. Devido ao movimento destes solutos para a bÍlis, é formada uma pressão osmótica que leva a que a água se desloque para o lúmen, através das aquaporinas. Dada a presença de ácidos biliares e fosfolípídios no lúmen, sendo ambas moléculas anfipáticas, ocorre a formação de micelas. A coexistência no ambiente luminal de sais biliares e fosfolípídios, ambas moléculas mistas, é fundamental para a absorção e digestão dos lípidos. O fluxo passivo de água e solutos e o peristaltismo canalicular conduzem o conteúdo luminal em direção aos ductos biliares.

As células epiteliais do ducto biliar contribuem com cerca de 40% do volume total da bÍlis ductal, através da secreção de água e bicarbonato, dois importantes fatores protetores

contra os efeitos nocivos dos ácidos biliares sobre o epitélio biliar. A secreção luminal de bicarbonato é promovida pelo permutador cloreto/bicarbonato 2 (AE2), ativado pelo cálcio intracelular. Uma alteração do estado redução-oxidação pode interromper as vias moleculares envolvidas na secreção de bicarbonato, o que pode explicar a correlação entre stresse oxidativo e o agravamento de doenças colestáticas.

A hormona secretina induz a secreção luminal de cloreto através da ativação do regulador de condutância transmembrana (CFTR) durante a fase digestiva, mas admite-se a existência de outras vias. O ácido ursodesoxicólico (UDCA) e derivados, após serem absorvidos nos colangiócitos, parecem aumentar a secreção luminal de cloreto, pela estimulação da libertação de cálcio, necessário para a ativação do AE2. A secreção de cloreto para o lúmen ductal, leva a que o AE2 permuta o cloreto luminal por bicarbonato, que se desloca para o lúmen. Aumentando assim a concentração de bicarbonato na bÍlis.

As células ciliares presentes na membrana apical dos colangiócitos dos ductos biliares são organelas com funções mecano, osmo e quimiossensíveis. O conteúdo de ácidos biliares, a intensidade do fluxo biliar e a tonicidade biliar são percebidos pelos receptores ciliares específicos para regular os níveis de cálcio intracelular dos colangiócitos e influenciar os processos de diluição e alcalinização da bÍlis.

Durante a fase interdigestiva, devido ao encerramento do esfíncter de Oddi, a bÍlis entra na vesícula biliar onde a água e os eletrólitos são significativamente reabsorvidos e a concentração micelar crítica é atingida pelo que ocorre formação de micelas mistas.

Ao chegar ao intestino, por ação da flora intestinal, os ácidos cólico e quenodesoxicólico são desconjugados e desidroxilados, transformando-se nos ácidos biliares secundários ácido deoxicólico e litocólico, que são hidrofóbicos e absorvidos passivamente no epitélio ileal e do intestino grosso, recirculando assim para o fígado através a circulação entero-hepática. Após estas alterações moleculares, os ácidos biliares secundários tornam-se moléculas hidrofóbicas tóxicas ao sistema hepatobiliar, principalmente o ácido litocólico. De salientar que a maioria dos ácidos biliares primários é reabsorvida na forma conjugada e hidroxilada no íleo, pelo que voltam para o fígado através da circulação entero-hepática. Como os ácidos biliares são reabsorvidos de forma muito eficiente no intestino, o *pool* de ácidos biliares é conservado, e é necessária apenas uma pequena quantidade de síntese de novo de ácidos biliares diariamente para repor as perdas fecais. (6) (7) (8)

4.2. Colestase Intra-hepática Familiar Progressiva

4.2.1. Colestase Intra-hepática Familiar Progressiva 1

PFIC 1 é uma doença hepática de carácter autossómico recessivo, que ocorre devido a mutações homozigóticas ou heterozigóticas compostas no gene ATP8B1, localizado no cromossoma 18q21. Estas mutações impedem a expressão da proteína FIC1 que é responsável por manter a assimetria das membranas, atuando como uma *flipase* de fosfolípidos. Para tal, ocorre transporte de fosfatidilserina e fosfatidiletanolamina da camada externa para a camada citoplasmática da membrana canalicular do hepatócito, com o objetivo de proteção contra elevadas concentrações na bÍlis. (5,9) As mutações no gene ATP8B1, parecem alterar a estrutura da membrana canalicular dos hepatócitos e, deste modo, prejudicar a atividade das proteínas da membrana, como a BSEP (bile salt export pump). (3)

Além disso, estas mutações agem no recetor farnesoid X (FXR), pelo fenómeno de infrarregulação interferindo na secreção de sais biliares. Num fÍgado saudável, a elevação dos níveis intracelulares de sais biliares nos hepatócitos leva à ativação do FXR, que promove a expressão de BSEP, contribuindo para o efluxo de sais biliares e prevenindo a sua acumulação no hepatócito. No intestino, FXR inibe a proteína ASBT (apical sodium-dependent bile acid transporter), pelo que a reabsorção de sais biliares é reduzida. Com a expressão de FXR reduzida, os sais biliares acumulam-se no hepatócito e a sua reabsorção é aumentada. De salientar que a alteração da expressão de FXR é uma consequência e não a causa do fenÓtipo observado. (5,9)

Devido à expressão da proteína FIC1 na membrana apical dos colangiÓcitos, enterÓcitos, no pâncreas e nas células ciliadas cocleares intra-auriculares, a PFIC1 é a Única que pode apresentar manifestações extra-hepáticas, como diarreia, atraso no crescimento, pancreatite e perda auditiva. (3,5)

4.2.2. Colestase Intra-hepática Familiar Progressiva 2

PFIC 2 é uma doença hepática de carácter autossómico recessivo, e ocorre quando estamos na presença de deficiência de BSEP, por mutação homozigótica ou heterozigótica

composta no gene ABCB11, localizado no cromossoma 2q31. Os sais biliares são transportados, maioritariamente, pela BSEP, uma proteína com função de bomba de exportação de sais biliares, do hepatócito e através da membrana canalicular, para o canalículo biliar, contra o gradiente de concentração. (5) Défice de BSEP leva à acumulação de sais biliares nos hepatócitos e impede concentrações adequadas de sais biliares na bÍlis, que resulta numa sobrecarga do sistema hepatobiliar e consequente destruição e dano estrutural no fÍgado, além de alterações na sinalização do FXR. (2,5)

Fenótipos relativamente moderados têm sido associados a duas mutações *missense* comuns de ABCB11 (p.D482G e p.E297G), visto que estas parecem ter atividade de transporte residual de sais biliares. Pelo contrário, quando se trata de um fenótipo mais severo, este parece associar-se a um genótipo com duas mutações *nonsense*. Assim, é colocada a hipótese que o fenótipo e a resposta à terapêutica dependem da quantidade de atividade de transporte de sais biliares residual dos dois alelos mutados. (3)

4.2.3. Colestase Intra-hepática Familiar Progressiva 3

PFIC 3 é uma doença hepática de caráter autossómico recessivo, causada por mutações no gene ABCB4 localizado no cromossoma 7q21, responsável pela proteína 3 resistente a fármacos (MDR3). Ocorrem mutações *missense*, *nonsense* e *insertions*. Pacientes com esta forma clínica, apresentam início de doença mais tardio. A proteína em causa é uma *flopase* de fosfatidilcolina, ou seja, é através desta que a fosfatidilcolina é transportada desde o hepatócito para o canalículo biliar, estando localizada na membrana canalicular do hepatócito. A presença de fosfatidilcolina nas micelas de sais biliares é essencial já que reduz o seu efeito detergente, protegendo do dano celular que pode ocorrer aos colangiócitos na sua ausência. (5)

A fase sintomática da deficiência de MDR3 ocorre mais tardiamente, em relação ao que ocorre na PFIC1 e PFIC2, geralmente após o 1º ano de vida. Sendo que também de diferencia destas 2 formas clÍnicas pelo facto de que uma mutação simples, ao invés de apenas em homozigotia ou heterozigotia composta, se traduzir num fenótipo clínico que na infância (como na colelitÍase), quer na idade adulta (como na Colestase Intra-hepática de Gravidez). (3)

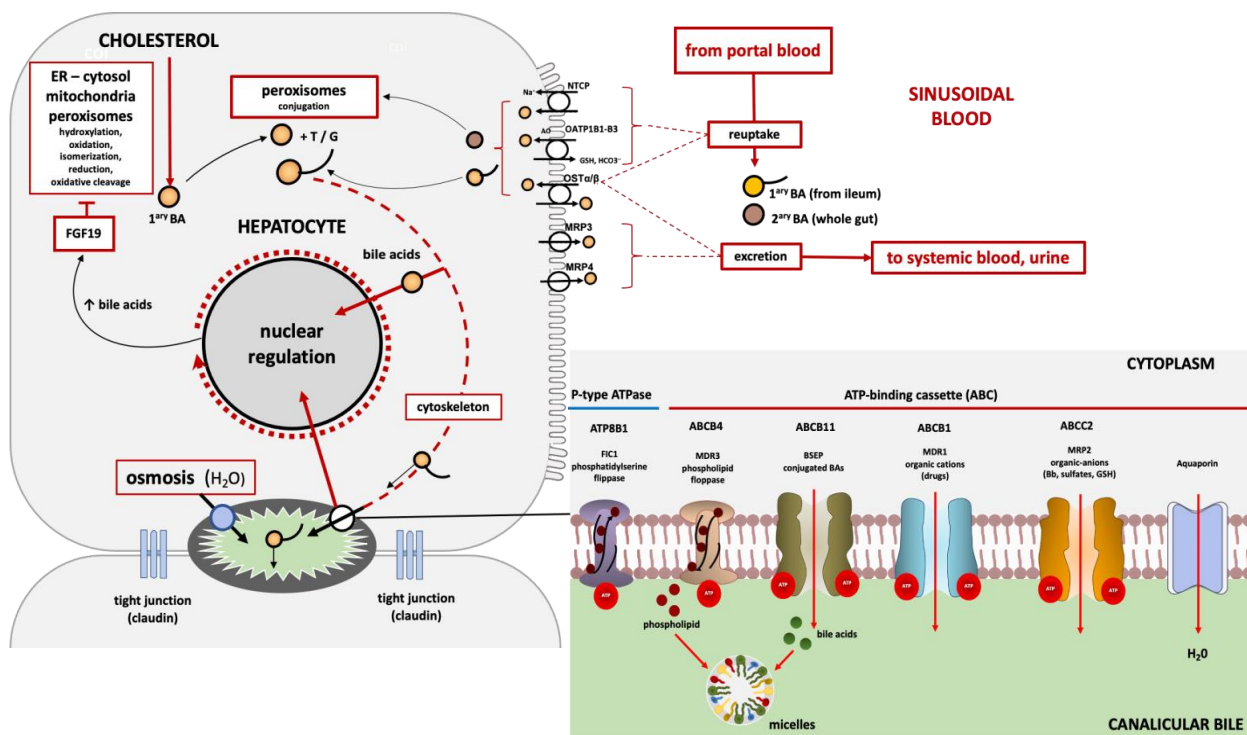


Fig. 1 - Detalhe dos mecanismos de síntese, conjugação e secreção canalicular dos compostos da biliar, incluindo sais biliares.

4.2.4. Diagnóstico

Tanto as PFIC1, PFIC2 e PFIC3, apresentam hiperbilirrubinemia à custa da bilirrubina direta (hiperbilirrubinemia conjugada), (4) bem como elevação dos ácidos biliares. Na presença de PFIC1 e PFIC2, a concentração sérica de gama glutamil transferase (GGT) está reduzida ou normal. (5) Ao contrário do que se encontra na PFIC1 e PFIC2, a concentração sérica de GGT é elevada na PFIC3. (3) A concentração sérica de alfa feto proteína (AFP) encontra-se elevada apenas na PFIC2, enquanto que as aminotransferases ALT e AST encontram-se elevadas de forma transversal às 3 formas clínicas. Dada a deficiência de MDR3, ocorre redução marcada de fosfolípidos biliares na PFIC3. (5)

Quanto à histologia, apesar de não patognomônico, na PFIC1 são observadas alterações ligeiras como colestase canalicular, ausência de proliferação ductal, fibrose portal e lobular com inflamação e presença de células gigantes. Já a PFIC2 apresenta colestase canalicular moderada, dano lobular severo, fibrose portal e lobular e inflamação mais significativa, bem como células gigantes mais evidentes, relativamente à PFIC1. Por

fim, a PFIC3 é caracterizada por inflamação portal inespecífica, fibrose portal extensa, colestase com proliferação ductal. (5)

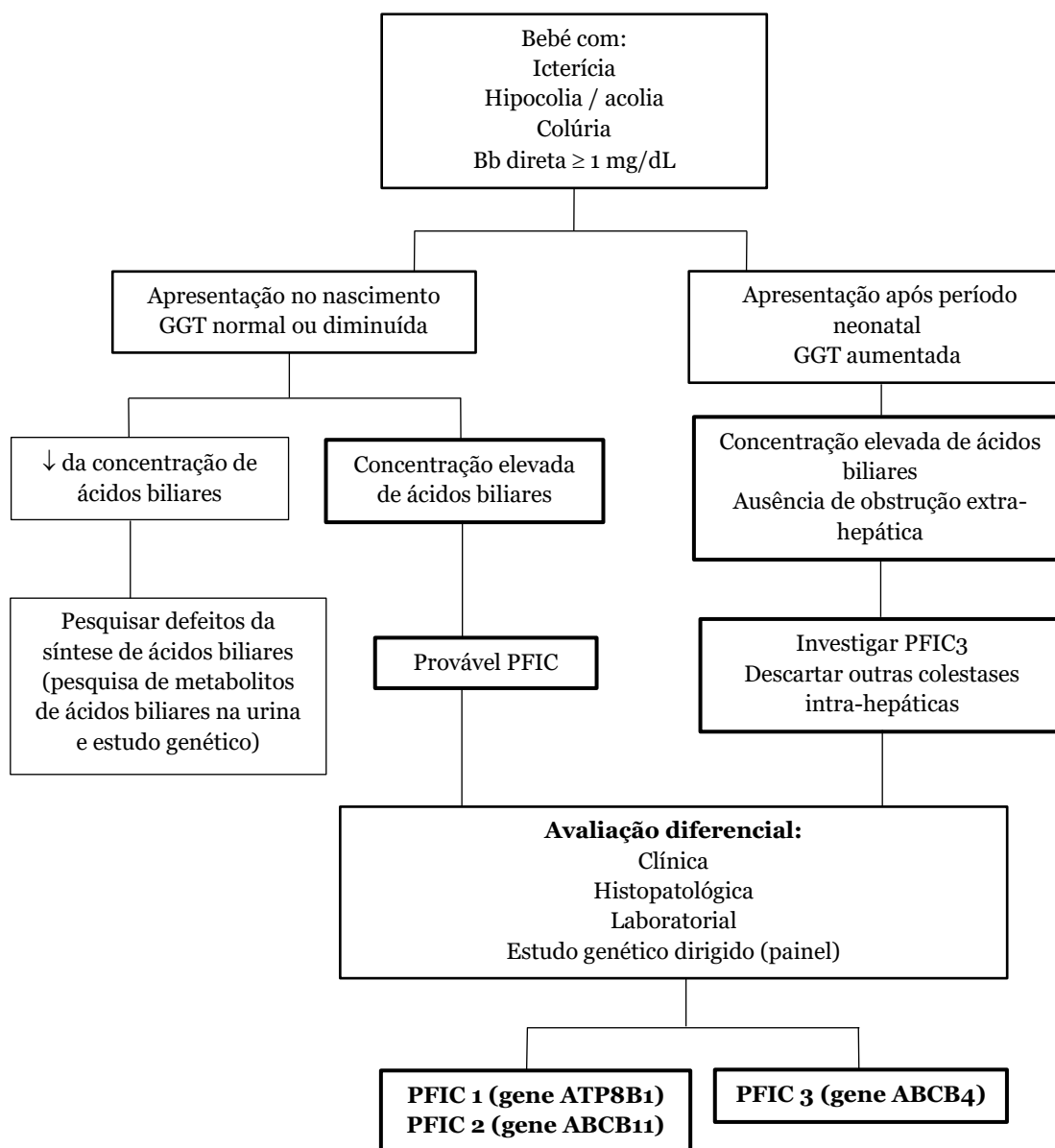


Fig. 2 – Algoritmo de investigação da colestase na infância, com foco nas Colestase Intra-hepáticas Familiares Progressivas (PFICs).

Nesta revisão, entre as PFICs com GGT normal, são discutidas apenas as que se relacionam com a Colestase Intra-hepática da Gravidez (PFICs 1 e 2).

Legenda: Bb- bilirrubina; GGT- gama glutamil transferase

4.2.5. Manifestações Clínicas

Precocemente, no período neonatal ou primeiro ano de vida, surgem as manifestações clínicas da PFIC, sendo as principais a icterícia e o prurido. (4) Adicionalmente, ocorre hepatoesplenomegalia, esteatorreia e atraso do crescimento e desenvolvimento cognitivo, além de outras manifestações causadas pela falta de vitaminas lipossolúveis (vitaminas A,D,E,K), como coagulopatia, osteopenia e alterações neuromusculares. (10)

Além dos sintomas transversais aos diferentes fenótipos, descritos anteriormente, a PFIC1 apresenta ainda manifestações extra-hepáticas, como desnutrição, atraso da puberdade e crescimento, elevação da concentração de cloro no suor, diarreia, pancreatite, esteatose hepática e surdez neurosensorial. Tais manifestações demonstram que esta é uma doença multisistêmica. BRIC1 é o fenótipo benigno, intermitente. (4) (10)

As manifestações clínicas da PFIC2 são semelhantes às observadas na PFIC1, contudo, não se observam manifestações extra-hepáticas. Ao contrário da PFIC1, observa-se colelitíase. Complicações da PFIC2, não observadas na PFIC1, são tumores malignos hepatobiliares, tanto carcinoma hepatocelular como colangiocarcinoma, pelo que rastreio para tumores hepáticos devem ser feitos desde o primeiro ano de vida, em doentes com PFIC2, (10) além da ocorrência de tumores pancreáticos. (4)

Quanto à PFIC3, as manifestações clínicas correspondem às observadas nos dois fenótipos descritos anteriormente, sendo que não se observam manifestações extra-hepáticas e a colelitíase está presente, assim como na PFIC2. (10)

A PFIC1 é uma doença de apresentação precoce, nos primeiros meses de vida, sendo que a PFIC2 é também de apresentação precoce porém, de maior gravidade com rápida progressão para falência hepática nos primeiros anos de vida e necessidade de transplante hepático. Na PFIC3, as manifestações clínicas de colestase são observadas geralmente no primeiro ano de vida e, raramente, no período neonatal. Este fenótipo pode também apresentar-se numa fase mais tardia da infância ou no adulto jovem. (4)

A tabela 1 apresenta as características genéticas, moleculares, clínicas e laboratoriais das doenças associadas a Colestase Intra-hepática Familiar Progressiva e Colestase Intrahepática da Gravidez.

Tabela 1 – Doenças associadas a Colestase Intra-hepática Familiar Progressiva e Colestase Intra-hepática da Gravidez.

	Formas Progressivas			Forma benigna recorrente
	PFIC1	PFIC2	PFIC3	ICP
Gene afetado	ATP8B1	ABCB11	ABCB4	ATP8B1, ABCB11, ABCB4
Proteína afetada e função	FIC1; manutenção da assimetria dos fosfolípidos ao longo da dupla camada da membrana canalicular dos hepatócitos.	BSEP; exportação de sais biliares, do hepatócito e através da membrana canalicular, para o canalículo biliar, contra o gradiente de concentração.	MDR3; <i>flapase</i> de fosfatidilcolina, sendo a fosfatidilcolina transportada desde o hepatócito para o canalículo biliar.	FIC1, BSEP, MDR3
Manifestações clínicas	Icterícia (nascimento-9 meses) Sintomas extra-hepáticos Sem colelitíase	Icterícia (nascimento-6 meses) Sem sintomas extra-hepáticos Colelitíase Hepatocarcinoma	Icterícia (1mês-20 anos) Sem sintomas extra-hepáticos Colelitíase Risco de hepatocarcinoma	Colestase transitória e prurido materno Resolução pós-natal Complicações fetais
Parâmetros laboratoriais				
Ácido biliar	Elevado	Elevado	Elevado	Elevado (gravidez) Normal/elevação ligeira
GGT	Normal/baixo	Normal/baixo	Elevada	Normal/elevação ligeira
AST/ALT	Elevada	Elevada	Elevada	ligeira

Legenda: PFIC (Colestase Intra-hepática Familiar Progressiva), FIC1 (Proteína 1 da colestase intra-hepática familiar), BSEP (bomba de exportação de sais biliares), MDR3 (proteína 3 resistente a fármacos), ICP (Colestase Intra-hepática da Gravidez), GGT (gama glutamil transferase), ALT (alanina aminotransferase), AST (aspartato aminotransferase)

4.2.6. Tratamento

O tratamento médico de crianças com PFIC tem-se mostrado desafiante. A PFIC mostrou-se, em muitos casos, refratária ao tratamento médico (3) pelo que, neste caso, a próxima opção terapêutica são os procedimentos cirúrgicos. O objetivo é fazer um *bypass* à circulação enterohepática e, deste modo, reduzir os níveis de sais biliares que seriam reabsorvidos pelo sistema digestivo. Os procedimentos usados são a derivação parcial biliar externa (PEBD), a derivação parcial biliar interna (PIBD) e a exclusão do íleo terminal (IE). Drenagem nasobiliar pode ser utilizada para selecionar potenciais candidatos com maior probabilidade de resposta aos procedimentos cirúrgicos. (11) PEBD mostrou melhorar a função hepática, reduzir o nível de ácidos biliares séricos, e atrasar a progressão da fibrose hepática em 80% dos doentes tanto com PFIC₁ como nos doentes com PFIC₂. Neste procedimento, é criado um estoma na parede abdominal para que o fluxo biliar seja direcionado para fora do corpo. Na PIBD, o fluxo biliar é desviado da vesícula biliar para o cólon, por meio de uma anastomose, não passando pelo íleo terminal onde ocorreria a reabsorção dos ácidos biliares. Verificou-se melhoria do prurido e redução de bilirrubina e ácidos biliares séricos, com o uso de PIBD. (9) Na exclusão do íleo terminal (IE), é feita uma anastomose ileocólica, fazendo um *bypass* a 15% do intestino delgado distal e interrompendo a circulação enterohepática de ácidos biliares. Este procedimento pode ser usado se houver história de colecistectomia prévia, (12) promove o alívio do prurido e pode ser uma ponte para o transplante. Adaptação ileal pode ocorrer pelo que a efetividade deste procedimento é reduzida nesses casos. (9)

Novos fármacos, que consistem em moléculas inibidoras do transportador ileal de ácidos biliares (IBAT) ou transportador de ácido biliar sódio-dependente (ASBT), têm vindo a ser estudadas. Por exemplo, o Maralixibat está a ser avaliado, em termos da sua eficácia e segurança, num estudo de fase III randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, em pacientes pediátricos com PFIC. (13) Outro fármaco que se encontra a ser estudado é o Odevixibat, sendo que este recebeu já a sua primeira aprovação na UE para o tratamento de PFIC em pacientes com idade ≥ 6 meses em julho de 2021, tendo em seguida recebido aprovação nos EUA para o tratamento de prurido em pacientes com idade ≥ 3 meses com PFIC. (14)

Se nenhuma das opções anteriores for suficiente para tratar os sintomas ou se doença hepática terminal se desenvolver, transplante hepático (LT) é a última opção. Este

melhora a colestase e os sintomas associados na maioria dos doentes, independentemente do subtipo de PFIC. Devido à sua natureza multiorgânica, na PFIC₁, os sintomas extra-hepáticos podem manter-se apesar do LT. (12)

No caso de uma criança com PFIC₁ existe a necessidade de suporte nutricional devido à desnutrição, reposição de vitaminas lipossolúveis e de enzimas pancreáticas, na presença de manifestações extra-hepáticas como a pancreatite. (5) O ácido ursodeoxicólico (UDCA), um ácido biliar hidrofílico que se pensa induzir a expressão de BSEP e MDR₃ melhorando os sintomas colestatícos, é a primeira linha para o tratamento do prurido, com uma dose de 10-30 mg/kg por dia. A colesteramina e a rifampicina foram usados para o tratamento do prurido, contudo não se mostraram tão efetivos como UDCA.

O tratamento de uma criança com PFIC₂ é semelhante ao da PFIC₁. Contudo, neste caso foi observada recorrência após o transplante de até 8%, devido à formação de autoanticorpos contra a BSEP, causando deficiência de BSEP no fígado transplantado. Nestes casos, poderá ser necessária outra abordagem, como imunossupressão ou plasmáferese. (9,12)

Quanto à PFIC₃, crianças que mantenham expressão de MDR₃ e secreção residual de fosfatidilcolina, respondem ao tratamento com UDCA em 70% dos casos. (5,9) Na PFIC₃, devido à sua severidade à apresentação, os procedimentos de derivação biliar não são tão eficazes, pelo que o único tratamento curativo será o transplante hepático. (9)

4.2.7. Prognóstico

Além das complicações associadas aos três subtipos de PFIC, referidas juntamente com as manifestações clínicas, as crianças com esta doença estão em risco de desenvolver cálculos biliares, colestase induzida por fármacos e ICP. Raparigas sob tratamento com UDCA, e que chegam à idade adulta sem que tenha ocorrido transplante, não devem parar a toma de UDCA durante a gravidez devido ao risco de desenvolverem ICP severa. Doentes com PFIC₂, nomeadamente aqueles com mutações que levam a proteínas truncadas, tem risco considerável de hepatocarcinoma ou colangiocarcinoma. (1)

A maioria dos doentes com PFIC, na idade adulta, terá desenvolvido doença hepática terminal com fibrose. Por ser uma doença progressiva, se não se proceder ao transplante hepático, os níveis de morbi-mortalidade são muito elevados. (2)

4.3. Colestase Intra-hepática da Gravidez

A Colestase Intra-hepática da Gravidez (ICP) é a doença hepática mais comum na gravidez. (5) (15) Caracteriza-se por colestase e prurido transitórios, com resolução dos sintomas no período pós-natal, tendo sido reportadas mutações heterozigóticas nos genes envolvidos nas PFICS (ATP8B1, ABCB11, e ABCB4), entre outros. (5) (16) Existe remissão espontânea após o parto porém, em 45-90% dos casos de ICP pode recorrer com maior gravidade em gestações subsequentes. A incidência de ICP varia dependendo da região geográfica, sendo que na Europa esta doença é observada em cerca de 1-2% das mulheres grávidas. A morbidade está diretamente relacionada com a idade e com a ocorrência de mais do que uma gravidez. (15)

Apesar de não ter a sua etiologia inteiramente explicada, factores genéticos, hormonais e ambientais parecem estar envolvidos. Parece existir uma relação entre as hormonas reprodutivas e as suas propriedades colestáticas e a ICP, em mulheres geneticamente suscetíveis. Sendo que, a suscetibilidade genética é apoiada pelo facto de a doença ter sido observada mais frequentemente em padrões familiares e em parentes de primeira linha, bem como pelo facto de que o risco de recorrência é maior em gravidezes subsequentes. Estudos demonstraram a associação de níveis elevados de estrogénio com diversas condições observadas na gravidez, como a ICP. Esta ocorre, geralmente, entre o final do segundo trimestre e o terceiro semestre, quando os níveis de estrogénios estão mais elevados e apresenta semelhanças ao observado em mulheres que tomam contraceptivos orais com elevada concentração de estrogénios. (17)

As hormonas reprodutivas parecem estar relacionadas com a patogénese da ICP. No que se refere aos factores genéticos, mutações na proteína 3 resistente a fármacos (MDR3), envolvida na secreção biliar de fosfolípidos, parece ter um papel significativo na patogénese da ICP. Mutações no gene ABCB11, que codifica a proteína BSEP, parecem também causar ICP, enquanto que mutações no gene ATP8B1, que codifica a FIC1, foram raramente observadas em doentes caucasianas. (15)

4.3.1. Diagnóstico

O diagnóstico de ICP baseia-se na presença de sintomas característicos e na elevação da concentração de ácidos biliares séricos, na ausência de outras causas de colestase, sendo um diagnóstico de exclusão. (18,19)

Atualmente, o marcador bioquímico mais sensível para diagnóstico da ICP é o valor de ácidos biliares séricos totais, podendo este ser o primeiro ou o único achado laboratorial. Apesar dos ácidos biliares totais estarem ligeiramente elevados em mulheres grávidas saudáveis, em comparação com mulheres que não estejam grávidas, o valor considerado para diagnóstico é uma concentração de ácidos biliares totais superior a 10 micromoles/L. (15) Adicionalmente à elevação da concentração de ácidos biliares totais, considera-se uma elevação na concentração de ácido cólico e uma redução da concentração de ácido quenodesoxicólico, o que leva a uma elevação do rácio CA/CDCA. 16

Concentrações superiores a 40 micromoles/L, descritas como estando na presença de ICP grave, demonstraram risco aumentado de complicações fetais, como parto prematuro. Concentrações iguais ou superiores a 100 micromoles/L demonstraram risco aumentado de nado-morto. (20)

Adicionalmente, ocorre aumento da atividade das aminotransferases, principalmente de ALT. Contudo, o intervalo de referência das aminotransferases a considerar na mulher grávida ainda não é consensual. Na maior parte dos casos, a GGT e os níveis de bilirrubina não se encontram elevados. A fosfatase alcalina encontra-se geralmente elevada, no entanto não é específica de ICP, já que esta é também produzida pela placenta. Após o parto, os parâmetros referidos anteriormente voltam ao valor normal. (15,19)

4.3.2. Complicações maternas

Como referido anteriormente, a colestase intrahepática da gravidez (ICP), apresenta-se entre o final do segundo trimestre e o terceiro trimestre, sendo o principal sintoma o prurido, o qual começa, geralmente, após as 30 semanas de gravidez. Este sintoma parece ser mais comum nas palmas das mãos e nas solas dos pés, embora possa afetar todas as partes do corpo e é pior à noite, pelo que pode levar a insónia.

Sintomas colestáticos podem ser observados raramente, como a icterícia, entre a primeira e a quarta semana após o início do prurido, náuseas, anorexia, fadiga, dor

abdominal, colúria e acolia. (15,17,21) Esteatorreia pode ser observada, devido a malabsorção lipídica e ainda, devido a malabsorção de vitaminas lipossolúveis como vitamina K, ocorre prolongamento do tempo de protrombina causando hemorragias perinatais. (15,21)

Após 2 ou 3 semanas desde o parto, ocorre resolução espontânea dos sintomas maternos, sendo a ICP um problema devido aos riscos associados às complicações observadas nos fetos. (15)

4.3.3. Complicações obstétricas e fetais

Como referido anteriormente, devido à malabsorção de vitaminas lipossolúveis como vitamina K, ocorre prolongamento do tempo de protrombina que podem levar a hemorragias no sistema nervoso central do feto. O risco de efeitos nefastos no feto está relacionado com a concentração dos ácidos biliares totais maternos, observando-se risco de parto prematuro (20%-60%), asfixia intrauterina (até 44%), presença de mecónio no líquido amniótico e bradicardia fetal. Estudos demonstraram que concentração elevada de ácidos biliares aumentam a sensibilidade e expressão de recetores de oxitocina nos músculos uterinos, levando a parto prematuro. Também existe risco de nado-morto e este é observado quando a concentração de ácidos biliares é igual ou superior a 100 micromoles/L.

Dado que foi observado que a maioria das grávidas com ICP têm valores inferiores ao referido, pode-se considerar que o risco de nado-morto será semelhante ao das grávidas da população geral, sendo este valor monitorado até ao parto. (15)

4.3.4. Tratamento

ICP encontra-se associada a desconforto materno, bem como a graves efeitos adversos fetais. Pelo que, o objetivo do tratamento é reduzir os sintomas maternos e prevenir complicações fetais. (16)

UDCA tem sido o único fármaco que, consistentemente, reduziu sintomas maternos, como o prurido, e melhorou os resultados dos testes de função hepática. Apesar de não ter o seu mecanismo de ação totalmente esclarecido, estudos demonstraram que o uso deste fármaco reduz os ácidos biliares totais séricos tanto da mãe como do cordão umbilical. (19,22)

Atualmente o tratamento de escolha para a ICP é o ácido ursodesoxicólico (UDCA), (15) um ácido biliar hidrofílico, não citotóxico, que substitui sais biliares endógenos citotóxicos, que parecem ser responsáveis pelos sintomas e efeitos adversos da ICP. Eventualmente, UDCA altera a composição da biliar, tornando-se no ácido biliar circulante predominante. UDCA endógeno representa menos de 3% do total de ácidos biliares presentes no organismo, contudo, a sua administração exógena crônica pode levar a que este represente até 50% dos ácidos biliares totais. UDCA não só reduz os níveis de ácidos biliares primários (cólico e desoxicólico), como normaliza o rácio entre ácido cólico e desoxicólico. (22)

A dose inicial de UDCA é de 10-15 mg/kg por dia, em 2 a 3 tomas diárias, sendo geralmente utilizadas doses de 300 mg duas ou três vezes por dia. É bem tolerado na maioria dos casos e demonstrou não causar efeitos adversos no feto. O alívio sintomático, nomeadamente do prurido, ocorre geralmente entre uma a duas semanas do início do tratamento, enquanto que a normalização dos parâmetros laboratoriais é observada entre três a quatro semanas após o início do tratamento. Em casos de prurido severo a dose pode ser aumentada até 21 mg/kg por dia.

Estudos demonstraram que o seu uso apresenta benefícios no alívio dos sintomas maternos. (23,24) Comparado com placebo e outros fármacos, é mais eficaz no alívio do prurido e na normalização dos parâmetros laboratoriais. (25) Segundo um estudo recente de Chappell et al., o tratamento com UDCA não demonstrou a redução de diferentes efeitos adversos perinatais (morte perinatal, parto prematuro antes das 37 semanas ou admissão na unidade de cuidados intensivos neonatal), quando comparado com placebo. Ainda neste estudo, apesar de se ter observado redução no *score* de prurido com o uso de UDCA, esta redução não terá valor clínico significativo. (26)

Esta conclusão é suportada pela revisão mais recente da Cochrane sobre as intervenções farmacológicas na ICP, a qual refere que o tratamento com UDCA poderá reduzir o prurido materno, contudo a dimensão do efeito é pequena e a redução pode ficar abaixo do efeito mínimo clinicamente válido. (24)

Não obstante, as *guidelines* continuam a recomendar o seu uso como tratamento de 1ª linha dos sintomas maternos. Chappell et al. defende que, apesar não haver evidências de iatrogenia, são necessárias mais evidências do benefício do uso de UDCA. (26)

A S-adenosil-metionina e a colestiramina são alternativas, no caso de pacientes que não podem fazer tratamento com UDCA, ou no caso de os sintomas serem refratários à dose máxima de UDCA. Esta reduz a reabsorção dos ácidos biliares, mas tem impacto

limitado no alívio do prurido, além de ter diversos efeitos adversos, nomeadamente efeitos adversos gastrointestinais. A rifampicina combinada com UDCA parece ter impacto no prurido, nos casos refratários de ICP. (25) ICP pode resultar em deficiência de vitamina K, por redução da sua absorção, o que pode levar a complicações hemorrágicas, pelo que a administração de vitamina K é adequada.

Das seis *guidelines* existentes, apenas duas são reconhecidas internacionalmente: *Royal College of Obstetricians and Gynaecologists* (RCOG) e *Society for Maternal and Fetal Medicine* (SMFM). Pelo que, a parte referente às recomendações quanto à gestão de ICP nesta revisão foi baseada nas mesmas.

Segundo o RCOG, com o avançar da gestação, o risco para o feto caso se opte pela continuação da gestação poderá justificar a indução do parto após as 37 semanas. Sendo a decisão ponderada caso a caso. (27)

De acordo com a SMFM, pacientes com ácidos biliares totais $\geq 100 \mu\text{mol/L}$ podem fazer uma indução do parto às 36 semanas, dado que o risco de nado-morto aumenta substancialmente por esta idade gestacional. Neste caso, se o parto for realizado antes das 37 semanas, é recomendada a administração de corticóide para maturação fetal. Pacientes com ácidos biliares totais inferiores $100 \mu\text{mol/L}$ podem fazer uma indução de parto entre as 36 e as 39 semanas. (25) A tabela 2 apresenta as opções de tratamento da Colestase Intra-hepática Familiar Progressiva e Colestase Intrahepática da Gravidez.

Tabela 2 – Tratamento da Colestase Intra-hepática Familiar Progressiva e Colestase Intra-hepática da Gravidez.

Doença	Medicamentos	Procedimentos
PFIC	<p>Ácido Ursodesoxicólico (1ª linha)</p> <p>10–30 mg/kg por dia</p> <p>Colestiramina</p> <p>Crianças -</p> <p>0,06 g/Kg/dose, 2x a 4x / dia</p> <p>Rifampicina</p> <p>Crianças -</p> <p>20 mg/kg/dia (máx. 600mg),</p> <p>Em 1 a 2 tomas/dia</p> <p>Novas opções (experimental):</p> <p>Maralixibat e Odevixibat</p>	<p>Derivação parcial biliar externa (PEBD)</p> <p>Derivação parcial biliar interna (PIBD)</p> <p>Exclusão do íleo terminal (IE)</p> <p>Transplante hepático</p>
ICP	<p>Ácido Ursodesoxicólico (1ª linha)</p> <p>10-15 mg/kg por dia</p> <p>S-adenosil-metionina</p> <p>800 a 1000 mg/dia</p> <p>Colestiramina</p> <p>4 g – 2x /dia</p>	<p>Indução do parto entre as 36 e as 39 semanas</p>

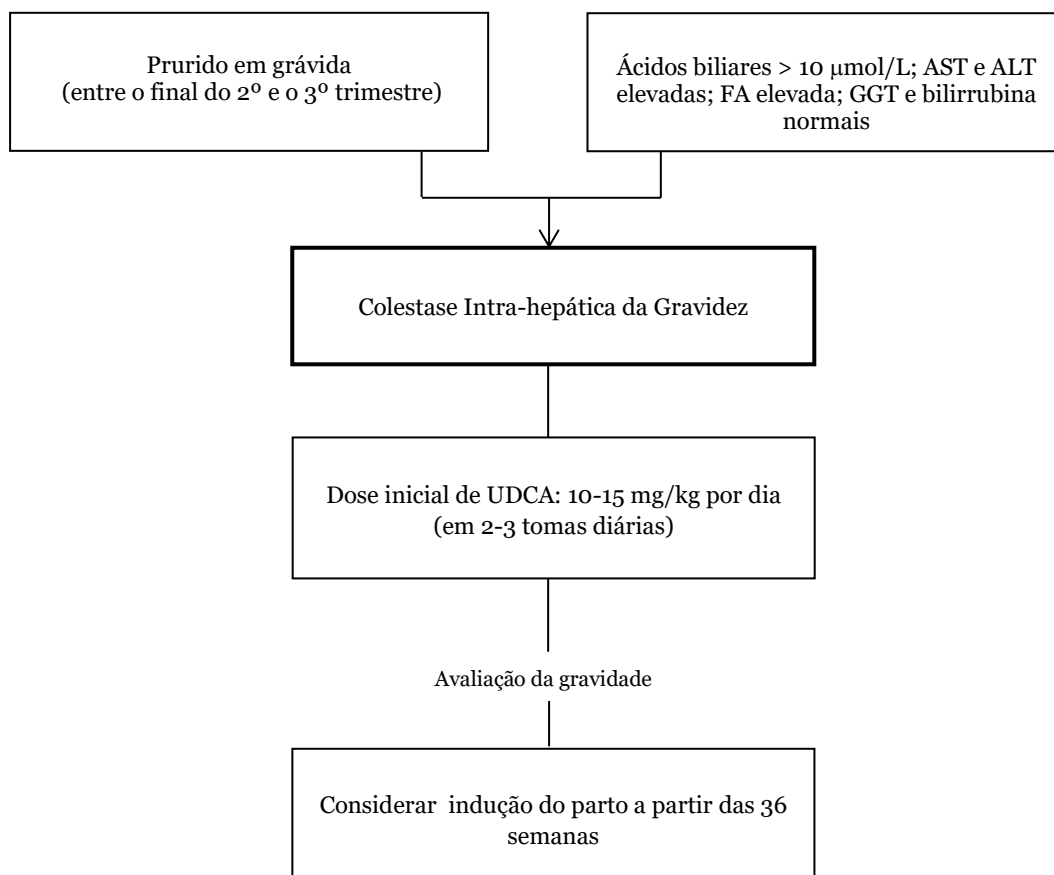


Fig. 3 - Algoritmo de abordagem à Colestase Intra-hepática da Gravidez.

Legenda: ALT (alanina aminotransferase), AST (aspartato aminotransferase), FA (fosfatase alcalina), GGT (gama-glutamil transferase), UDCA (ácido ursodesoxicólico)

5. Conclusão

A Colestase Intra-hepática Familiar Progressiva [PFIC] é um grupo de doenças hereditárias autossômicas recessivas que ocorrem na infância. Apresentam-se no período neonatal ou no primeiro ano de vida, sendo estimado que ocorra entre 1:50 000 a 1:100 000 nascimentos e representa cerca de 10 a 15 por cento das causas de colestase. As três principais formas clínicas são a PFIC1, PFIC2 e PFIC3, no entanto, a PFIC 1 e 2 representam 2/3 dos casos deste grupo de doenças hereditárias. As principais manifestações clínicas são a icterícia e o prurido, podendo estar associadas manifestações extra-hepáticas.

O tratamento da PFIC tem-se mostrado desafiante, tendo se verificado, em muitos casos, ser refratária ao tratamento médico pelo que, a próxima opção terapêutica são os procedimentos cirúrgicos. O objetivo é fazer um *bypass* à circulação enterohepática e, deste modo, reduzir os níveis de sais biliares que seriam reabsorvidos pelo sistema digestivo.

Grande parte dos doentes com PFIC, na idade adulta, terá desenvolvido doença hepática terminal com fibrose. Sendo uma doença progressiva, se não se proceder ao transplante hepático, os níveis de morbi-mortalidade são muito elevados.

A Colestase Intra-hepática da Gravidez [ICP] é um distúrbio hepático comum que ocorre no terceiro trimestre da gravidez. Embora o mecanismo responsável pela doença não esteja totalmente esclarecido, fatores genéticos, hormonais e ambientais parecem estar relacionados. A manifestação clínica predominante é o prurido, sendo que ocorre a resolução das manifestações clínicas após o parto. Desta forma, a principal implicação desta patologia são as complicações observadas nos fetos. O risco de ocorrência de nado-morto parece ser semelhante ao das grávidas da população geral, já que a concentração de ácidos biliares para tal desfecho não será observado na maioria das grávidas.

Estudos demonstraram que o tratamento mais usado atualmente, o UDCA, é eficaz no alívio dos sintomas maternos, sendo superior a outros fármacos. Contudo, num estudo recente, o UDCA não demonstrou redução dos efeitos adversos perinatais, quando comparado com placebo. Ainda neste estudo, o prurido materno foi reduzido abaixo do efeito mínimo clinicamente válido. Apesar destas evidências, o uso de UDCA continua a ser amplamente recomendado como tratamento de 1ª linha dos sintomas maternos. No

que diz respeito a *guidelines* verifica-se que apenas duas são aceites internacionalmente e ambas recomendam a realização da indução do parto a partir das 36 ou 37 semanas de gestação.

Sendo assim, e apesar de não haver evidências de iatrogenia, é pertinente que sejam realizados mais estudos sobre os benefícios e possíveis efeitos adversos da utilização de UDCA, a fim de que o tratamento recomendado seja comprovadamente eficaz.

A Colestase Intra-hepática Familiar Progressiva resulta em doença hepática crónica terminal na maioria dos doentes e, sem realização de transplante hepático, a morbimortalidade é elevada. A Colestase Intra-hepática da Gravidez, apesar de resolver espontaneamente após o parto, está associada a complicações fetais severas. Deste modo, estas duas entidades devem ser tidas em consideração aquando de uma apresentação colestática, a fim de atuar de forma precoce e eficaz.

A Colestase Intra-hepática da Gravidez envolve os mesmos genes que as três principais formas clínicas de PFICs, mais frequentemente o gene ABCD4, e é um fenótipo que representa um contínuo da mesma doença.

6. Bibliografia

1. Jacquemin E. Progressive familial intrahepatic cholestasis. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. setembro de 2012;36 Suppl 1:S26-35.
2. Siddiqi I, Tadi P. Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis. Em: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 [citado 21 de dezembro de 2021]. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559317/>
3. Felzen A, Verkade HJ. The spectrum of Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis diseases: Update on pathophysiology and emerging treatments. *Eur J Med Genet*. novembro de 2021;64(11):104317.
4. Santos J et al. Síndromes Intrahepáticas Colestáticas Familiares. Em *Manual de Residência em Gastroenterologia Pediátrica*. Barueri, SP, Brasil: Manole; 2018. p. 551–96.
5. Vitale G, Gitto S, Vukotic R, Raimondi F, Andreone P. Familial intrahepatic cholestasis: New and wide perspectives. *Dig Liver Dis Off J Ital Soc Gastroenterol Ital Assoc Study Liver*. julho de 2019;51(7):922–33.
6. Boyer JL, Soroka CJ. Bile formation and secretion: An update. *J Hepatol*. julho de 2021;75(1):190–201.
7. Arias, Irwin M. (editor, and six others). *The liver: biology and pathobiology*. 6th ed. Hoboken, NJ: Wiley-Blackwell, 2020. Sections A-C.
8. Cheung AC, Pisarello MJ, LaRusso NF. *BBA - Molecular Basis of Disease* 2018;1864:1220–31.
9. Amirneni S, Haep N, Gad MA, Soto-Gutierrez A, Squires JE, Florentino RM. Molecular overview of progressive familial intrahepatic cholestasis. *World J Gastroenterol*. 21 de dezembro de 2020;26(47):7470–84.

10. Sticova E, Jirsa M, Pawłowska J. New Insights in Genetic Cholestasis: From Molecular Mechanisms to Clinical Implications. *Can J Gastroenterol Hepatol.* 2018;2018:2313675.
11. Davit-Spraul A, Gonzales E, Baussan C, Jacquemin E. Progressive familial intrahepatic cholestasis. *Orphanet J Rare Dis.* 8 de janeiro de 2009;4:1.
12. Gunaydin M, Bozkurter Cil AT. Progressive familial intrahepatic cholestasis: diagnosis, management, and treatment. *Hepatic Med Evid Res.* 2018;10:95–104.
13. Shirley M. Maralixibat: First Approval. *Drugs.* janeiro de 2022;82(1):71–6.
14. Deeks ED. Odevixibat: First Approval. *Drugs.* outubro de 2021;81(15):1781–6.
15. Piechota J, Jelski W. Intrahepatic Cholestasis in Pregnancy: Review of the Literature. *J Clin Med.* 6 de maio de 2020;9(5):E1361.
16. van der Woerd WL, van Mil SWC, Stapelbroek JM, Klomp LWJ, van de Graaf SFJ, Houwen RHJ. Familial cholestasis: Progressive familial intrahepatic cholestasis, benign recurrent intrahepatic cholestasis and intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 1 de outubro de 2010;24(5):541–53.
17. Pillarisetty LS, Sharma A. Pregnancy Intrahepatic Cholestasis. Em: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 [citado 3 de janeiro de 2022]. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK551503/>
18. Floreani A, Gervasi MT. New Insights on Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy. *Clin Liver Dis.* fevereiro de 2016;20(1):177–89.
19. Wood AM, Livingston EG, Hughes BL, Kuller JA. Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy: A Review of Diagnosis and Management. *Obstet Gynecol Surv.* fevereiro de 2018;73(2):103–9.
20. Al M, C O, A S, K S, M M, J G, et al. Re-evaluating diagnostic thresholds for intrahepatic cholestasis of pregnancy: case-control and cohort study. *BJOG Int J Obstet Gynaecol* [Internet]. setembro de 2021 [citado 22 de janeiro de 2022];128(10). Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33586324/>

21. Lee NM, Brady CW. Liver disease in pregnancy. *World J Gastroenterol*. 28 de fevereiro de 2009;15(8):897–906.
22. Smith DD, Rood KM. Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy. *Clin Obstet Gynecol*. março de 2020;63(1):134–51.
23. Bacq Y, Sentilhes L, Reyes HB, Glantz A, Kondrackiene J, Binder T, et al. Efficacy of ursodeoxycholic acid in treating intrahepatic cholestasis of pregnancy: a meta-analysis. *Gastroenterology*. dezembro de 2012;143(6):1492–501.
24. Walker KF, Chappell LC, Hague WM, Middleton P, Thornton JG. Pharmacological interventions for treating intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 27 de julho de 2020;7:CD000493.
25. Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM). Electronic address: pubs@smfm.org, Lee RH, Mara Greenberg null, Metz TD, Pettker CM. Society for Maternal-Fetal Medicine Consult Series #53: Intrahepatic cholestasis of pregnancy: Replaces Consult #13, April 2011. *Am J Obstet Gynecol*. fevereiro de 2021;224(2):B2–9.
26. Chappell LC, Bell JL, Smith A, Linsell L, Juszcak E, Dixon PH, et al. Ursodeoxycholic acid versus placebo in women with intrahepatic cholestasis of pregnancy (PITCHES): a randomised controlled trial. *The Lancet*. 7 de setembro de 2019;394(10201):849–60.
27. Obstetric Cholestasis (Green-top Guideline No. 43) [Internet]. Royal College of Obstetricians & Gynaecologists. [citado 19 de fevereiro de 2022]. Disponível em: <https://www.rcog.org.uk/en/guidelines-research-services/guidelines/gtg43/>
28. De Carvalho, E.; Santos, Jorge; Porta, G. Colestase Neonatal. Em: Manual de investigação qualitativa em educação. Barueri, SP, Brasil: Manole; 2018. p. 491–526.
29. Santos, Jorge; Carvalho, Elisa de; Porta, Gilda; Da Silveira, T.R.; da Silveira TR; Carvalho Elisa. Colestase Neonatal. Em: Hepatologia Pediátrica. Barueri, SP, Brasil: Atheneu São Paulo; 2012. p. 219–62.
30. Santos, Jorge. Metabolismo e Fluxo Biliar. Em: Hepatologia Pediátrica. Barueri, SP, Brasil: Manole; 2012. p. 45–69.