

FACULDADE DE CIÊNCIAS HUMANAS, EXATAS E DA SAÚDE DO PIAUÍ -
FAHESP

INSTITUTO DE EDUCAÇÃO SUPERIOR DO VALE DO PARNAÍBA LTDA - IESVAP

Ana Carla Mesquita Cisne

Myrcia Ferreira Lopes Nogueira

COLESTASE GESTACIONAL: UMA REVISÃO NARRATIVA

Parnaíba-PI

2020

FACULDADE DE CIÊNCIAS HUMANAS, EXATAS E DA SAÚDE DO PIAUÍ -
FAHESP

INSTITUTO DE EDUCAÇÃO SUPERIOR DO VALE DO PARNAÍBA LTDA - IESVAP

Ana Carla Mesquita Cisne

Myrcia Ferreira Lopes Nogueira

COLESTASE GESTACIONAL: UMA REVISÃO NARRATIVA

Artigo apresentado ao Instituto de Educação Superior do Vale do Parnaíba LTDA - IESVAP, pelas acadêmicas do 7º período de medicina, Ana Carla Mesquita Cisne e Myrcia Ferreira Lopes Nogueira, orientadas pelo professor Elder Bomtempo Texeira, que será entregue como requisito parcial de obtenção de nota para disciplina de Trabalho de conclusão de Curso III

Parnaíba-PI

2020

RESUMO

Objetivos: Buscar maiores evidências da etiologia, fatores de risco, quadro clínico, curso da doença, terapêutica adequada, prevalência e incidência, por meio da literatura. Pretendemos ainda, analisar, identificar, conhecer mais sobre a patologia em questão e entender suas consequências maternas e neonatais. **Metodologia:** Foi realizado uma revisão bibliográfica básica e sistemática, por tratar-se de uma revisão narrativa da literatura realizada mediante busca nas bases de dados *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (Medline)* e Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), na terceira semana do mês de março de 2019, utilizando os descritores: *Intrahepatic Cholestasis*, *Cholestasis in Pregnancy* e Colestase intra-hepática na gravidez. **Resultados:** A partir disso, no primeiro banco de dados, foram encontrados no total 1382 artigos e no segundo 54 artigos, totalizando 1436. **Conclusão:** Concluiu-se que, os fatores envolvidos na etiologia, patogênese da doença e consequências materno-fetais desempenham papéis fundamentais no curso da doença, eficácia do tratamento e principalmente, por estarem também interligados à sua remissão espontânea, após o parto.

Palavras-chave: Colestase; Ductos biliares; Intra-hepática; Colestase obstétrica; Colestase gravídica.

ABSTRACT

Objectives: To seek greater evidence of etiology, risk factors, clinical condition, course of the disease, appropriate therapy, prevalence and incidence, through the literature. We also intend to analyze, identify, better understand the pathology in question and understand its maternal and neonatal consequences. **Methodology:** A basic and systematic bibliographic review was carried out, because it is a narrative review of the literature carried out by searching the databases Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (Medline) and Latin American and Caribbean Literature in Health Sciences (LILACS), in the third week of March 2019, using the descriptors: Intrahepatic Cholestasis, Cholestasis in Pregnancy and Intrahepatic cholestasis in pregnancy. **Results:** From this, in the first database, a total of 1382 articles were found and in the second 54 articles, totaling 1436. **Conclusion:** It was concluded that the factors involved in the etiology, pathogenesis of the disease and maternal-fetal consequences play fundamental roles in the course of the disease, treatment efficacy and mainly because they are also linked to its spontaneous remission after childbirth.

Keywords: Cholestasis; Bile ducts; Intrahepatic; Obstetric cholestasis; Cholestasis gravidarum.

SUMÁRIO

RESUMO.....	2
ABSTRACT.....	3
LISTA DE TABELAS	4
1. INTRODUÇÃO	5-7
2. METODOLOGIA	7
3. RESULTADOS E DISCUSSÃO	8-12
4. CONCLUSÃO	13
REFERÊNCIAS.....	14-17
ANEXOS	

Colestase intra-hepática gestacional: uma revisão narrativa

GESTATIONAL INTRAHEPATIC CHOLESTASIS: A NARRATIVE REVIEW

CISNE, Ana Carla¹, NOGUEIRA, Myrcia Ferreira Lopes,¹ DE JESUS, Joilson Ramos¹,
TEXEIRA, Elder Bontempo.^{1*}

¹ Faculdade de Ciências Humanas, Exatas e da Saúde do Piauí/Instituto de Educação Superior do Vale do Parnaíba – FAHESP/IESVAP, Parnaíba, Brasil

*autor correspondente: elder.teixeira@iesvap.edu.br

Introdução

A gravidez é o momento de alterações hormonais expressivas que desencadeiam modificações na fisiologia de todo o organismo materno, inclusive no sistema hepático, podendo desencadear a Colestase Intra-Hepática da Gravidez (CIHG) nessa fase. A CIHG também chamada de colestase obstétrica ou gravídica, é caracterizada pelo aparecimento de prurido generalizado no segundo ou terceiro trimestre da gestação, acompanhado de aumento nos níveis séricos das enzimas transaminases hepáticas e dos ácidos biliares, com regressão do quadro clínico e laboratorial, em cerca de duas a três semanas, após o parto. É válido salientar ainda, que essa patologia pode interferir no desenvolvimento normal da gestação, podendo ocasionar prematuridade do recém-nascido.^{1,2}

Várias doenças hepáticas podem incidir também durante a gravidez, trazendo sérias consequências materno-fetais. Essas patologias podem ser divididas em: doenças hepáticas pré-existentes, incluindo a hepatite autoimune e doença de Wilson; doenças hepáticas exacerbadas pela gravidez, como infecções virais e hepatite pelo vírus Herpes simples; doenças hepáticas que ocorrem apenas durante a gravidez e por ela são desencadeadas, tais como CIHG, pré-eclâmpsia grave com síndrome de HELLP (Hemólise, Elevação de Enzimas Hepáticas e Plaquetopenia) e a esteatose hepática aguda da gravidez (EHAG). Nessas pacientes, a gestação ocorre normalmente sem intercorrências até antes de três meses, após isso, desenvolve-se rapidamente sinais e sintomas de insuficiência hepática aguda (IHA), além de alterações nas provas de função hepática.³

A etiologia da CIHG ainda é pouco esclarecida e acredita-se ser de caráter multifatorial, tanto por questões ambientais, como fatores hormonais, imunológicos e a predisposição

genética. Existe uma relação entre as propriedades colestáticas dos hormônios reprodutivos em mulheres geneticamente suscetíveis e a CIHG. A evidência que corrobora a hipótese de suscetibilidade genética está no fato de que a doença ser mais observada em padrões de associações familiares, parentes de primeiro grau e um risco maior de recorrência da doença com gestações seguintes.⁴

Existe a relação genética da mutação do gene *MDR3* que pode contribuir para o aparecimento da doença bem como, mutações heterozigotas no *ABCB4* (também chamadas de *MDR3*) foram encontradas em sucessões familiares consanguínea, na qual algumas mulheres tiveram episódios de colestase durante a gravidez.^{5,6,7}

Quanto a incidência, a CIHG varia conforme a região no planeta por razões desconhecidas sendo as variações geográficas que podem refletir diferenças na suscetibilidade entre grupos étnicos, bem como diferenças nos fatores ambientais. A taxa de incidência da CHIG está entre 0,2 e 2% das gestações.^{4,8,9}

Colestase é causada por defeitos na formação da bile e fluxo biliar, resultando em acúmulo de bile no parênquima hepático. Pode ser causada por obstrução extra ou intra-hepática dos canais biliares, ou ainda, por defeitos na secreção biliar pelos hepatócitos.¹⁰

Na patologia em questão, ocorre dilatação dos canalículos biliares, a fluidez da membrana da célula canalicular torna-se diminuída e suas bordas em escova estão deformadas, resultando assim, em alterações da mobilidade canalicular.^{7,10}

A sua causa, ainda não é bem definida e esclarecida. Alguns fármacos têm ação colestática, pela inibição do carreador de sais biliares, e do *estradiol*, pois inibe Na^+ , K^+ , . ATPase e reduz a fluidez da membrana. Os hepatócitos podem ser submetidos a alterações degenerativas, geralmente reversíveis, tais como: acúmulo de bilirrubina.^{7,10}

A icterícia ocorre, quando acontece uma superprodução de bilirrubina, hepatite, ou obstrução do fluxo da bile, alterando o equilíbrio entre a produção e eliminação de bilirrubina.¹⁰

Uma das consequências da colestase mais comum, é o resultado da retenção de componentes da bile: A bilirrubina leva a icterícia (em neonatos há o perigo de *Kernicterus*), e a retenção do colesterol leva à deposição deste em dobras da pele e tendões, bem como nas membranas celulares do fígado, dos rins e dos eritrócitos (equinócitos e acantócitos). O prurido preocupante parece ser causado por endorfinas e/ou sais biliares retidos. A ausência

de bile no intestino resulta em fezes gordurosas e má-absorção. Por fim, a infecção da bile acumulada leva à colangite, a qual tem seu próprio efeito colestático.¹

Dessa forma, o objetivo deste trabalho foi descrever sobre a CIHG, com ênfase na patologia, suas consequências maternas e neonatais, bem como descrever o estado da arte sobre a CIHG.

Metodologia/ Material e Métodos

O presente trabalho trata de uma revisão narrativa de literatura, realizada, mediante uma ampla pesquisa nas bases de dados *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (Medline)* e Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), na terceira semana do mês de março de 2019 utilizando os seguintes descritores em ciências da saúde “Intrahepatic Cholestasis in Pregnancy” e “Colestase intra-hepática na gravidez”, Colestase, Ductos biliares, Intra-hepática, extra-hepática. Colestase e Complicações da gestação. Os critérios de inclusão foram: Artigos publicados completos e gratuitos, publicados nos últimos 5 anos e pesquisas em humanos. A partir disso, os artigos obtidos na buscas, foram triados e analisados com leituras dos títulos e dos resumos e apenas os artigos que estavam relacionados ao tema foram selecionados para serem utilizados na elaboração da presente revisão.

Os artigos selecionados com os descritores utilizados nas buscas foram analisados individualmente e posteriormente foram divididos em categorias, de acordo com o seu conteúdo, a fim de traçar um caminho para seleção dos artigos que tratam de informações sobre o tema do referido trabalho (Colestase intra-hepática gestacional), excluindo assim, artigos com outros conteúdos similares, como os artigos encontrados com conteúdo de temática colestase neonatal ou colestase extra-hepática, com intenção de informar a população sobre a patologia do artigo em questão. Os artigos foram classificados de acordo com o seu enfoque principal em três categorias: artigos que falavam sobre “Colestase intra-hepática na gravidez”, com conceitos, etiologias, fisiopatologia, clínica, complicações, diagnóstico e tratamentos adequados.

Deste modo foram utilizados artigos publicados em bases de dados PubMed e LILACS. As produções científicas encontradas nas bases de dados foram submetidas a leitura analítica e através desta, foram aplicados os critérios de inclusão e exclusão.

Resultados e Discussão

Diante dos resultados, no primeiro banco de dados foram encontrados no total 1382 artigos e no segundo, foram detectados 54 artigos, totalizando 1436. Produções acadêmicas selecionadas relacionadas ao tema 132 foram selecionadas no primeiro banco de dados, 9 no segundo e 141 no total. Os critérios de inclusão utilizados, foram artigos publicados completos e gratuitos, dados dos últimos 5 anos. Critérios de exclusão artigos que não abordavam a temática em questão primeiro banco de dados 1250, segundo banco de dados 45 e totalizou 1295. A amostra final desta revisão narrativa foi constituída por 20 artigos científicos (Tabela1).

A CIH constitui a doença hepática mais comum durante a gestação, sendo uma forma reversível de colestase e ocorrendo geralmente no terceiro trimestre. Sua etiologia é indefinida, mas acredita-se haver fatores predisponentes, como gestação múltipla, alterações genéticas, exposição a níveis maiores de estrogênio, deficiência no metabolismo da progesterona e fatores ambientais.¹¹

Diante disso, a Colestase é causada por defeitos na formação da bile e no fluxo biliar, originando o acúmulo de pigmento biliar no parênquima hepático. Pode ser causada por obstrução extra-hepática ou intra-hepática dos canais biliares, ou por defeitos na secreção biliar dos hepatócitos.¹² A deposição tecidual da bile se torna clinicamente evidente como uma coloração amarela da pele e da esclera (icterícia), devido à retenção da bilirrubina direta principalmente, mas também de outros solutos eliminados na bile. A hiperbilirrubinemia direta (conjugada) é causada por alterações na excreção da bile após a conjugação e pode ser de causa intra ou extra-hepática.

As causas intra-hepáticas se deve a lesão hepatocelular ou à obstrução intra-hepática à circulação de bile (colestase intra-hepática). Já a colestase extra-hepática ocorre pela obstrução ao fluxo da bile em algum local entre o hilo hepático e a papila duodenal.¹³

Segundo estudo de Larson, Spencer P et al. (2016) constatou que o aumento do ácido biliar sérico causa uma alteração no sistema imunológico de uma resposta mediada pelo TH2, TH1. Como as gestações que mudam para uma resposta imunológica TH1 têm resultados mais adversos, muitos dos riscos da CIHG são provavelmente mediados pelo sistema imunológico. Os caminhos pelos quais as células imunológicas produzem esse efeito e como exatamente elas estão envolvidas requerem mais pesquisas. Houve também o aumento de ácidos biliares observados em pacientes com CIHG uma alteração no sistema imunológico da resposta TH2 normalmente mediada e mais orientada por TH1.¹⁴

Diante das questões genéticas envolvidas a colestase de caráter hereditário segundo o estudo de Eva Sticova; Milan Jirsa; Joanna Pawłowska, (2018) é um grupo heterogêneo de doenças hepáticas autossômicas recessivas raras, caracterizadas por colestase intra-hepática, prurido e icterícia e causadas por defeitos nos genes relacionados à secreção e transporte de sais biliares e lipídios. As manifestações fenotípicas são variáveis e que podem ocorrer desde a colestase intra-hepática familiar progressiva (PFIC, em inglês) - com início na primeira infância e progressão para doença hepática em estágio terminal - e uma forma mais progressiva e intermitente mais leve, conhecida como colestase intra-hepática recorrente benigna.⁷

O quadro clínico frequentemente se inicia com prurido noturno, principalmente em mãos e pés, que pode tornar-se generalizado e contínuo, seguido de icterícia.¹⁵ Pode haver ainda anorexia, desconforto epigástrico, esteatorreia, acolia e colúria. A absorção deficiente de lipídios pode resultar em perda ponderal e deficiência de vitaminas, principalmente a K, o que aumenta a ocorrência de sangramentos na gestação e no puerpério, além de hemorragia intracraniana fetal.¹⁶ As principais apresentações clínicas das doenças hepáticas ainda podem incluir a icterícia, a dor abdominal, a ascite, a encefalopatia hepática e os sinais de hepatopatia crônica, também conhecidos como estigmas de hepatopatia crônica.¹¹

O prurido é o sintoma principal e mais característico, embora seja generalizado, pode ser grave nas palmas das mãos e nas plantas dos pés e piorar durante a noite. O prurido geralmente se desenvolve após 25 semanas, com 80% dos casos ocorrendo após 30 semanas. Geralmente desaparece nos primeiros dias após o parto.¹⁷ Em mulheres com CIHG, o nível de Bilirrubina total $\geq 100 \mu\text{mol} / \text{L}$ foi associado ao aumento do risco de natimortos. Já Bilirrubina total $\geq 40 \mu\text{mol} / \text{L}$ foi associado ao aumento do risco de líquido amniótico corado com mecônio.^{18,19,20}

Quanto aos diagnósticos diferenciais da CIHG o prurido é um sintoma recorrente em até 25% dos sintomas, a característica principal da CIHG, ajuda a distinguir de outros tipos de distúrbios relacionados à gravidez relacionado por níveis elevados de enzimas hepáticas como síndrome HELLP, pré-eclâmpsia classificado como grave e esteatose hepática aguda gestacional. Contudo, a CIHG também tem sido associada ao desenvolvimento de pré-eclâmpsia e esteatose hepática aguda da gravidez. Quanto às questões de lesões cutâneas de caráter primário, ajuda a diferenciá-la da maioria das dermatoses pruriginosas específicas da gravidez e outras doenças de pele não relacionadas à gravidez.^{21,22}

O tratamento da colestase se apresenta com aspectos controversos. Alguns pesquisadores defendem apenas o acompanhamento materno e fetal, enquanto outros buscam terapêuticas capazes de melhorar a sintomatologia materna e obter resultados perinatais mais satisfatórios.^{1,15,23}

Alguns médicos optam por ter uma conduta expectante, sem medicações, monitorando as gestantes até o final da gestação ou até o parto. Quando se opta pelo tratamento medicamentoso, observa-se uma preferência pelo uso do Ácido Ursodesoxicólico (UDCA), em casos de colestase gravídica. O mecanismo de ação da droga ainda é motivo de muito estudo. Dessa forma de acordo com os artigos encontrados na revisão realizada, destacam que o tratamento com UDCA seria o mais promissor ao ser empregado em casos de colestase gravídica.^{1,14,15}

Segundo estudo de Lucy et. al, (2019) ratificou-se que com o uso do UDCA, houve uma redução significativa no nascimento prematuro total, mas não prematuro espontâneo, com ácido ursodesoxicólico, provavelmente refletindo uma diferença nos partos iatrogênicos. O tratamento visa reduzir o prurido e a produção de ácidos biliares.¹⁵

O UDCA frequentemente melhora o prurido e as alterações bioquímicas, devendo ser considerado o tratamento de primeira escolha, pois é relativamente seguro e eficaz, pois foi observado que logo após o tratamento há uma regressão e melhora do prurido.²⁴ Quando administrado em doses terapêuticas, torna-se menos detergente e menos tóxico. O mesmo tem benefício ainda na dissolução de cálculos vesiculares de colesterol, bem como, utilidade em diversas doenças colestáticas, inclusive na CIHG. O UDCA é o único tratamento proposto consistentemente nas diretrizes como um medicamento modificador da doença.¹⁵

Podem ser empregados para tratamento sintomático do prurido ainda, fenobarbital e os anti-histamínicos, embora o efeito sedativo desses medicamentos possa agravar o desconforto respiratório do recém-nascido. A colestiramina pode aliviar o prurido, mas não modifica os marcadores bioquímicos ou o prognóstico perinatal e reduz a absorção intestinal de vitamina K. Os medicamentos utilizados para o controle da patologia são: corticosteróides, azatioprina, metotrexate, clorambucil e mais recentemente, ciclosporina, tacrolimus e micofenolato mofetil entre os agentes utilizados na colestase crônica.^{25, 26}

Foi notório que nem todos os pacientes respondem ao tratamento preconizado, pesquisas precisam se aprofundar mais no UDCA, nos tratamentos combinados e em possíveis tratamentos futuros, a fim de obter melhores resultados para os pacientes com CIHG.²⁶ É importante ressaltar também que metanálises mostram que essas

concentrações elevadas de ácido biliar total são altamente preditivas para natimortos em gestações únicas.^{14,27}

O prognóstico materno é favorável, em geral com regressão rápida do prurido e da icterícia após o parto, porém com risco significativamente alto de sofrimento fetal. Ademais, estudos realizados por LI et al., (2018) relataram que a CIHG de início precoce está associada a uma frequência mais alta de resultados fetais adversos e de pesos ao nascer neonatais muito baixos do que a CIHG de início tardio, especialmente em doenças graves.²⁸ Neste caso o parto deve ser em torno de 38 semanas, devendo ser considerada sua antecipação em casos graves com icterícia e aumento progressivo dos ácidos biliares para com isso, tentar diminuir os riscos maternos e fetais.¹⁷ Além disso, estudos apresentaram ainda a correlação da CIHG e aos desfechos negativos ao APGAR (Appearance, Pulse, Grimace, Activity, Respiration) e as correlações sintomáticas fetais.²⁹

Outrossim, é salutar que as doenças hepáticas durante a gravidez são doenças ainda pouco estudadas, sendo protocolos e diretrizes pouco feitos ou atualizados pelas sociedades de hepatologias e ginecologia/obstetrícia pelo mundo, fatores esses que reverberam na conduta e expectância das pacientes acometidas. As decisões diagnósticas e terapêuticas devem considerar as implicações para a mãe e o filho, e o diagnóstico rápido é indispensável para casos graves, porque a decisão do parto imediato é importante para o desfecho materno e fetal.³⁰

Conclusão

O aparecimento da colestase intra-hepática da gravidez é um elemento indicativo, que mostra necessidade de uma maior vigilância clínica e mais rigorosa por parte da gestante e dos profissionais da saúde, principalmente, fetal, pois as complicações fetais quando ocorrem podem apresentar maior gravidade.

A escolha do tratamento ainda é bastante polêmica. Existem estudos que mostraram que a conduta expectante seria a mais adequada, associada ao cuidado no controle da vitalidade fetal antes do parto e intraparto. Existe outra linha de estudos que defende a utilização do UDCA e é a que é mais observado na literatura como escolha no tratamento da Colestase Intra-hepática gestacional, pois proporciona melhora clínica nos sintomas da gestante, além de diminuir a incidência de parto prematuro e melhorar assim, o prognóstico perinatal.

Dessa forma, a partir do estudado, a predisposição genética e fatores hormonais desempenham papéis fundamentais na patogênese da doença, principalmente, por estarem interligados à sua remissão espontânea, após o parto com o decréscimo dos hormônios gravídicos.

Referências

1. de Souza E, Guerzet A E, Fava J L, et al. Colestase intra-hepática da gravidez: evidências científicas para escolha do tratamento. FEMINA. 2014; 42(1):39-42.
2. Pollo-Flores P, Ferraz L, Lopes P F, et al. Alterações hepáticas da gravidez. FEMINA. 2015;43(5):225-234.
3. Pedrosa M, Genzini T, Pandullo F L, et al. Insuficiência Hepática Aguda da Gravidez: Experiência Clínica com Sete Casos. Rev. Bras. Ginecol. Obstet. 2001;23(3):159-165.
4. Pillarisetty LS, Sharma A. Pregnancy Intrahepatic Cholestasis. 2020 Jun 23. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan–. PMID: 31855347.
5. Arthuis C, Diguisto C, Lorphelin H, et al. Perinatal outcomes of intrahepatic cholestasis during pregnancy: An 8-year case-control study. PLoS One. 2020;15(2).
6. de Vree M L, Jacquemin E, Sturm, E, et al. Mutations in the MDR3 gene cause progressive familial intrahepatic cholestasis. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United of America. 1998;95(1):282-287.
7. Sticova, Eva et al. "New Insights in Genetic Cholestasis: From Molecular Mechanisms to Clinical Implications." Canadian journal of gastroenterology & hepatology vol. 2018 2313675. 26 Jul. 2018, doi:10.1155/2018/2313675
8. Wikström Shemer E, Marschall HU, Ludvigsson JF, Stephansson O. Intrahepatic cholestasis of pregnancy and associated adverse pregnancy and fetal outcomes: a 12-year population-based cohort study. BJOG. 2013; 120(6):717-23. doi: 10.1111/1471-0528.12174. Epub 2013 Feb 19. PMID: 23418899.

9. Geenes V, Williamson C, et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy. *World Journal of Gastroenterology*. 2009;15(17):2049-2066.
10. Robbins, R & Cotran. *PATOLOGIA BASES PATOLÓGICAS DAS DOENÇAS*; 9ª Edição, Editora: Elsevier, 2016.
11. Srivastava A, et al. Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis. *Jornal of Clinical Experimental Hepatology*. 2014;4(1):25-36.
12. Majewska A, Godek B, Opon D B, et al. Association between intrahepatic cholestasis in pregnancy and gestational diabetes mellitus. A retrospective analysis. *Ginekologia Polska: Via Medica*. 2019; 90 (8):458–463.
13. Puhl T, Beuers U, et al. Ursodeoxycholic acid treatment of vanishing bile duct syndromes. *World J Gastroenterol*. 2006;12(22):3487-3495.
14. Larson, Spencer P et al. “Immunological basis in the pathogenesis of intrahepatic cholestasis of pregnancy.” *Expert review of clinical immunology* vol. 12,1 (2016): 39-48. doi:10.1586/1744666X.2016.1101344
15. Chappell L C, Bell J L, Smith A, et al. Ursodeoxycholic acid versus placebo in women with intrahepatic cholestasis of pregnancy (PITCHES): a randomised controlled trial. *The Lancet*. 2019; 394:849 - 860.
16. CHEN, Huey-Ling et al. Jaundice revisited: recent advances in the diagnosis and treatment of inherited cholestatic liver diseases. *Journal of biomedical science*, v. 25, n. 1, p. 75, 2018.
17. Shekhar S, Diddi G, et al. Liver disease in pregnancy. *Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2015;54(5):475-482.
18. Kawakita T, Parikh LI, Ramsey PS, Huang CC, Zeymo A, Fernandez M, Smith S, Iqbal SN. Predictors of adverse neonatal outcomes in intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 2015 Oct;213(4):570.e1-8.

19. Çelik S, Çalışkan C S, Çelik H, et al. Predictors of adverse perinatal outcomes in intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Ginekologia Polska*. 2019; 90(4):217–222.
20. Estiú M C, Frailuna M A, Otero C, et al. Relationship between early onset severe intrahepatic cholestasis of pregnancy and higher risk of meconium-stained fluid. *PLOS ONDE*. 2017;12(4)
21. Kenyon, A P et al. "Pruritus in pregnancy: a study of anatomical distribution and prevalence in relation to the development of obstetric cholestasis." *Obstetric medicine* vol. 3,1 (2010): 25-9. doi:10.1258/om.2010.090055
22. Raz, Yael et al. "Severe intrahepatic cholestasis of pregnancy is a risk factor for preeclampsia in singleton and twin pregnancies." *American journal of obstetrics and gynecology* vol. 213,3 (2015): 395.e1-8. doi:10.1016/j.ajog.2015.05.011
23. Kong X, Kong Y, Zhang F, Wang T, Yan J. Evaluating the effectiveness and safety of ursodeoxycholic acid in treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy: A meta-analysis (a prisma-compliant study) [published correction appears in *Medicine (Baltimore)*. 2017 Jan 20;96(3):e6031]. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(40):e4949. doi:10.1097/MD.00000000000004949
24. Marschall H U, et al. Ursodeoxycholic acid for intrahepatic cholestasis in pregnancy. *Lancet*. 2019;394(10201):810-812.
25. Geenes V, Williamson C, et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy. *World Journal of Gastroenterology*. 2009;15(17):2049-2066.
26. Beuers, Ulrich et al. "New paradigms in the treatment of hepatic cholestasis: from UDCA to FXR, PXR and beyond." *Journal of hepatology* vol. 62,1 Suppl (2015): S25-37. doi:10.1016/j.jhep.2015.02.023.
27. Palmer K R, Xiaohua L, Mol B W, et al. Management of intrahepatic cholestasis in pregnancy. *Lancet*. 2019;393(10174):853-854.
28. Li L, Chen Y H, Yang Y Y, et al. Effect of Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy on Neonatal Birth Weight: A Meta-Analysis. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2018;10(1):38-43.

29. Wang L, Lu Z, Zhou X, et al. Effects of intrahepatic cholestasis of pregnancy on hepatic function, changes of inflammatory cytokines and fetal outcomes. *Experimental and Therapeutic Medicine*. 2019;17(4):2979–2984.

30. Mikolasevic I, Kanizaj T F, Jakopcic I, et al. Liver Disease During Pregnancy: A Challenging Clinical Issue. *Medical Science Monitor*. 2018;24:4080–4090.

TABELA

Tabela 1: Dados finais da revisão interativa, para fins de organização de dados

PRODUÇÃO	PUBMED	LILACS	TOTAL
Produções totais encontradas	1382	54	1436
Produções acadêmicas selecionadas relacionadas ao tema	132	9	141
Critérios de inclusão	Artigos publicados completos e gratuitos	Dados dos últimos 5 anos	-
Não abordava a temática em questão	1250	45	1295
TOTAL	1436	141	1295

*Fonte: Acadêmicas do curso Medicina da Faculdade de Ciências Humanas, Exatas e da Saúde do Piauí (FAHESP) / Instituto de Educação Superior do Vale do Parnaíba (IESVAP), 2020.

APÊNDICES

APÊNDICE - NORMAS DE SUBMISSÃO REVISTA INOVALE

Informações aos Autores

A revista INOVALE publica artigos originais, comunicações breves, revisões e relatos de casos na área de saúde. São aceitos manuscritos nos idiomas: português, espanhol e inglês.

Categoria de artigos

- **Artigos originais**

O texto de manuscrito de pesquisa original, inédita, deve seguir a estrutura conhecida como IMRD: Introdução, Métodos, Resultados e Discussão (Estrutura do Texto). Manuscritos baseados em pesquisa qualitativa podem ter outros formatos, admitindo-se Resultados e Discussão em uma mesma seção e Considerações Finais/Conclusões. Digitados (Arial 11) em folha A4 (210 x 297 mm), com espaço 1,5 cm na margem superior, esquerda de 3,0 cm e inferior e direita de 2,0 cm, total de no mínimo 10 páginas e máximo 20 páginas (incluindo ilustrações, gráficos, tabelas, fotografias etc.)

- **Formatação**

Devem conter até 3.500 palavras (excluindo resumos, tabelas, figuras e referências).

Número de tabelas/figuras: até 5 no total.

Número de referências: até 30 no total.

Resumos no formato estruturado com até 300 palavras.

- **Comunicações breves:**

São relatos curtos de achados que apresentam interesse para a saúde em geral, mas que não comportam uma análise mais abrangente e uma discussão de maior abrangência.

- **Formatação**

Sua apresentação deve acompanhar as mesmas normas exigidas para artigos originais.

Devem conter até 1.500 palavras (excluindo resumos, tabelas, figuras e referências).

Número de tabelas/figuras: uma tabela ou figura.

Número de referências: até 5 no total.

Resumos no formato narrativo com até 100 palavras.

- **Revisões**

Revisão sistemática e meta-análise: Avaliação crítica sistematizada da literatura ou reflexão sobre um determinado assunto da saúde, descrevendo o processo de busca do assunto.

Revisão narrativa/crítica: Avaliação crítica de caráter descritivo sobre temas de interesse científico sobre um determinado assunto da saúde.

- **Formatação**

Devem conter até 4.000 palavras (excluindo resumos, tabelas, figuras e referências).

Número de tabelas/figuras: até 5 no total.

Número de referências: sem limites.

Resumos no formato estruturado com até 300 palavras, ou narrativo com até 150 palavras.

Dados de identificação do manuscrito

A revista INOVALE recomenda que os trabalhos utilizem o formato Vancouver para as citações e referências.

Dados de identificação dos autores (cadastro)

Nome e sobrenome: O autor deve seguir o formato pelo qual já é indexado nas bases de dados. Máximo de 06 (seis) autores.

Correspondência: Deve constar o nome e endereço eletrônico do autor responsável para troca de correspondência.

Instituição: Podem ser incluídas até três hierarquias institucionais de afiliação (por exemplo: departamento, faculdade, universidade).

Coautores: Identificar os coautores do manuscrito pelo nome, sobrenome e instituição, conforme a ordem de autoria.

Financiamento da pesquisa: Se a pesquisa foi subvencionada, indicar o tipo de auxílio, o nome da agência financiadora e o respectivo número do processo.

Conflito de interesses

Quando baseado em tese ou dissertação, indicar o nome do autor, título, ano, nome do programa de pós-graduação e instituição onde foi apresentada.

Se os autores não tiverem certos do que pode constituir um potencial conflito de interesses, devem contatar a secretaria editorial da Revista.

Forma e preparo do manuscrito

Título no idioma original do manuscrito e em inglês: O limite é de 90 caracteres, incluindo espaços.

Descritores: Devem ser indicados entre 3 a 5, extraídos do vocabulário “Descritores em Ciências da Saúde” (DeCS), nos idiomas português, espanhol e inglês, com base no Medical Subject Headings (MeSH). Caso não exista o descritor nas bases de dados citadas poderá ser substituído por termos livres.

Figuras e Tabelas: Todos os elementos gráficos ou tabulares apresentados serão identificados como figura ou tabela, e numerados sequencialmente a partir de um.

Resumo: São publicados resumos em português, espanhol e inglês. O resumo deverá conter de 100 a 150 palavras em espaço simples, incluindo: objetivo do estudo, principais procedimentos metodológicos (população em estudo, local e ano de realização, métodos observacionais e analíticos), principais resultados e conclusões.

- **Estrutura do texto**

Introdução; Material e Métodos: Os critérios éticos da pesquisa devem ser respeitados. Os autores devem explicitar que a pesquisa foi conduzida dentro dos padrões éticos e aprovada por comitê de ética e Resultados e Discussão.

Material extra ou suplementar e detalhes técnicos podem ser divulgados na versão eletrônica do artigo.

Referências

Listagem: As referências devem ser normalizadas de acordo com o estilo Vancouver.

Exemplos:**Artigos de periódicos**

Giffin K. Pobreza, desigualdade e eqüidade em saúde: considerações a partir de uma perspectiva de gênero transversal. Cad Saude Publica. 2002;18 Supl:S103-12.

<https://doi.org/10.1590/S0102-311X2002000700011>

Livros

Wunsch Filho V, Koifman S. Tumores malignos relacionados com o trabalho. In: Mendes R, coordenador. Patologia do trabalho. 2. ed. São Paulo: Atheneu; 2003. v.2, p. 990-1040.

Foley KM, Gelband H, editors. Improving palliative care for cancer Washington: National Academy Press; 2001[citado 2003 jul 13].

Tabelas

Devem ser apresentadas no final do texto, após as referências bibliográficas, numeradas consecutivamente com algarismos arábicos, na ordem em que foram citadas no texto. A cada uma deve-se atribuir um título breve.

Figuras

Devem conter título e legenda apresentados na parte inferior da figura. Só serão admitidas para publicação figuras suficientemente claras e com qualidade digital,

preferentemente no formato vetorial. No formato JPEG, a resolução mínima deve ser de 300 dpi.