

Pregnancy in the inflammatory bowel disease patient

Gravidez na doença inflamatória intestinal

CURADO J., SALGADO M.²

RESUMO

Introdução: a doença inflamatória intestinal afeta maioritariamente pessoas em idade reprodutiva. Uma maior taxa de ausência voluntária de filhos e não adesão ao tratamento médico são possíveis consequências de preocupações infundadas.

Objetivos: este artigo pretende ser uma revisão bibliográfica da abordagem da gravidez em mulheres com doença inflamatória intestinal, tratando da influência da doença na fertilidade e prognóstico fetal, influência da gravidez na atividade da doença e tratamento.

Desenvolvimento: comparando com os restantes doentes, a fertilidade é semelhante, exceto se anastomose ileo-anal com bolsa ileal e, possivelmente, doença de Crohn ativa. Ocorrendo a conceção durante a remissão, o risco de recaída é semelhante, porém, se ocorrer numa fase ativa, a atividade provavelmente persistirá, culminando num prognóstico fetal adverso. Após o parto parece haver um benefício na progressão da doença. Deve-se continuar a maioria dos fármacos, exceto o metotrexato. Este, e a ciclosporina, estão contra-indicados na amamentação. As indicações cirúrgicas e endoscópicas são semelhantes às dos restantes doentes. Recomenda-se cesariana na doença perianal e na anastomose ileo-anal com bolsa ileal.

Conclusão: o aconselhamento pré-concepcional e acompanhamento multidisciplinar são fundamentais para um bom controlo da doença, otimização da terapêutica médica, estado nutricional e melhoria do prognóstico fetal.

Palavras-chave: doença inflamatória intestinal, gravidez, colite ulcerativa, doença de Crohn, amamentação, prognóstico fetal, tratamento médico

ABSTRACT

Introduction: inflammatory bowel disease affects mainly people in the reproductive period. A higher rate of voluntary childlessness and non-adherence to treatment are possible consequences of unfounded concerns.

Objectives: this article aims to review the management of pregnancy in women with inflammatory bowel disease, addressing its influence on fertility and pregnancy outcome, the influence of pregnancy on the disease activity, and aspects related to its treatment.

Development: Fertility is similar to the non-pregnant population, except in patients with ileal pouch-anal anastomosis, and possibly in active Crohn's disease. If conception occurs during remission, the risk of relapse is similar, but if it occurs during active disease, it will probably persist during pregnancy, culminating in an adverse pregnancy outcome. There seems to be a beneficial effect in disease progression after labor. Most drugs must be continued, besides methotrexate. This drug, as well as cyclosporine, is contra-indicated during breastfeeding. Surgical and endoscopic indications are the same as for non-pregnant patients. Caesarian is recommended in perianal involvement and in ileal pouch-anal anastomosis.

Conclusion: preconceptional counseling and multidisciplinary involvement are fundamental in order to achieve good disease control, optimization of medical treatment, adequate nutritional status and a better pregnancy outcome.

Keywords: inflammatory bowel disease, pregnancy, ulcerative colitis, Crohn's disease, breastfeeding, pregnancy outcome, medical treatment

INTRODUÇÃO

A doença inflamatória intestinal (DII) é crónica e inclui a doença de Crohn (DC) e a colite ulcerosa (CU), com um pico de incidência entre a 2^a e a 4^a décadas de vida, principalmente entre os 20 e os 29 anos.¹

Assim, por afetar maioritariamente pessoas em idade reprodutiva, tem um impacto importante no planeamento familiar, gerando preocupação nos doentes acerca da influência da doença e da terapêutica na fertilidade, gravidez e aleitamento materno, bem como da sua hereditariedade.²⁻⁸ Estas preocupações são muitas vezes injustificadas e levam a uma não adesão ao tratamento médico.^{9,10} Aproximadamente 25% das mulheres engravidam após o diagnóstico de DC.¹¹ No entanto, as mu-

heres com DII têm uma maior taxa de ausência voluntária de filhos, e menos filhos que a população em geral, o que se pode dever a preocupações injustificadas, evidenciando a necessidade de um aconselhamento eficaz.^{5,12,13}

Torna-se necessária uma abordagem multidisciplinar, envolvendo o obstetra e o gastroenterologista, com monitorização apertada e aconselhamento, para otimizar o curso da doença e as consequências para o feto.^{2,6,14}

O aconselhamento pré-concepcional é, pois, muito importante nesta população, de forma a obter um bom controlo da doença, otimização da terapêutica médica, um bom estado nutricional e suplementação adequada.¹⁵ É essencial a compreensão das questões associadas

¹Interna do Ano Comum no Hospital Distrital da Figueira da Foz; ²Assistente Graduada de Gastroenterologia do Centro Hospitalar do Porto

Correspondência: Joana Curado · E-mail: joanafcurado@gmail.com · Morada: Rua Comandante Acácio Ribeiro, n.º 40

3080-359 Buarcos - Figueira da Foz · Rua Leão Penedo, 8000 - 386 Telemóvel: 913666274

Artigo de Revisão realizado no âmbito do Mestrado Integrado em Medicina pelo Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar em colaboração com o Centro Hospitalar do Porto

à gravidez nas mulheres com DII pelos profissionais de saúde, para que estes as possam gerir corretamente.⁴

MATERIAIS E MÉTODOS

A pesquisa dos artigos foi realizada com base na consulta de dados da base eletrónica *Pubmed-MEDLINE*, usando os termos *mesh pregnancy e inflammatory bowel diseases*. Restringiu-se aos artigos publicados nos últimos 10 anos, em humanos, e em língua inglesa ou portuguesa. Reuniram-se 288 artigos, tendo sido selecionados 107, tendo os restantes sido excluídos por não terem relevância para o tema. A pesquisa bibliográfica terminou em fevereiro de 2015.

FERTILIDADE

Infertilidade é a incapacidade de engravidar ao fim de um ano de relações sexuais regulares e desprotegidas, apesar de nem todos os estudos adotarem esta definição.¹⁶

No geral, a taxa de fertilidade na DII é semelhante à da restante população. Porém, a DC ativa pode reduzir a fertilidade por inflamação das trompas de Falópio e ovários e por doença perianal, causando dispareunia.⁵ O menor número de filhos de doentes pode dever-se a uma ausência voluntária, e não a infertilidade.^{17, 18}

Um estudo retrospectivo com 409 doentes não demonstrou diferenças significativas entre a sua fertilidade e a da população geral, havendo, porém, uma maior taxa de infertilidade naquelas sujeitas a cirurgia (12% *versus* 5% na DC, e 25% *versus* 7% na CU).¹⁹

A anastomose ileo-anal com bolsa ileal (IPAA) confere uma maior taxa de infertilidade, provavelmente devido à disseção pélvica envolvida na criação da bolsa, levando a aderências e obstrução tubar.²⁰ Uma meta-análise estimou um risco de infertilidade pós-operatória 3 vezes superior, e uma revisão sistemática de 945 doentes obteve uma taxa de infertilidade de 26% pós-operatória, *versus* 12% pré-operatória.^{17, 21, 22}

Aproximadamente 45% das mulheres tenta engravidar após IPAA.²³ São alternativas a colectomia com anastomose ileorectal, a colectomia subtotal com ileostomia e criação posterior da bolsa, uma opção possivelmente pouco atrativa.^{7, 20, 23, 24} Outra alternativa poderá ser a IPAA por via laparoscópica,

por menor criação de aderências.³

Nos homens, a sulfasalazina pode dar infertilidade, por oligospermia, diminuição da mobilidade e morfologia anormal dos espermatozoides, devidas a anomalias na maturação e stress oxidativo. Afeta mais de 80% dos homens, com 60% de infertilidade, reversível 2 meses após a suspensão. O componente sulfapiridina é o responsável por este efeito, que não se verifica com a mesalazina.^{3, 25}

INFLUÊNCIA DA GRAVIDEZ NA ATIVIDADE DA DII

Atividade da doença durante a gravidez

Se a conceção ocorrer em remissão, o risco de recaída é semelhante ao da mulher não grávida. No caso contrário, a atividade provavelmente persistirá durante a gravidez.⁵ O abandono do tratamento pode levar a exacerbações, frequentes no primeiro trimestre.⁸

Vários estudos encontraram taxas de recaída e de remissão semelhantes às da população não grávida, incluindo um estudo prospetivo de 145 mulheres com DC (taxa de recaída de 14,2% e de remissão de 73,7%) e 187 com CU (26,4% de recaídas e 67% de remissões), bem como de estenoses e ressecção na DC (3, 7, 26-28). Porém, um aumento da atividade da CU na gravidez foi sugerido num estudo de 115 doentes (taxa de recaídas durante a gravidez de 40,3% *versus* 13,6% nos 6 meses anteriores).⁹

A disparidade materno-fetal do HLA pode provocar uma melhoria dos sintomas na gravidez através da imunossupressão. Em 50 gravidezes houve uma diminuição significativa nos *scores* de atividade da DII naquelas com disparidade em ambos os loci DRB1 e DQ, e estabilidade dos *scores* naquelas com disparidade em um locus.^{29, 30}

Risco de recaída e complicações após a gravidez

Após o parto parece haver um efeito benéfico na progressão da doença. Num estudo retrospectivo de 266 doentes verificou-se uma diminuição da taxa de recaídas nos 3 anos após a gravidez (CU 0,18 *versus* 0,34 recaídas/ano, $p=0,008$; DC 0,12 *versus* 0,76 recaídas/ano, $p=0,004$), bem como no seguimento de 34 doentes em 7 anos.³¹⁻³³

A diminuição da atividade da DC pode-se dever à produção de relaxina. Esta é produzida exclu-

sivamente na gravidez, pelo corpo lúteo, inibe a função dos macrófagos e provoca uma laxidez do tecido conjuntivo, dissolvendo e desorganizando as fibras de colagénio. Assim, pode provocar uma diminuição da fibrose e formação de estenoses.^{29,34} Outra hipótese é a de uma proteína, produzida pelos leucócitos fetais, diminuir a resposta linfocitária materna, evitando a rejeição do feto. A multiparidade pode levar a défices imunológicos adquiridos e subtis e, sendo a doença provocada por uma resposta imune inapropriada, a uma diminuição da sua atividade. Este efeito imunomodulador poderá diminuir a produção da glicoproteína YKL-40, implicada na fibrose na artrite reumatóide e cirrose alcoólica.³⁴

INFLUÊNCIA DA DII NO PROGNÓSTICO FETAL

Quanto à influência da DII no prognóstico fetal há estudos divergentes. Parece haver um risco aumentado de parto pré-termo (PPT), e, especialmente na DC, de baixo peso à nascença e de parto por cesariana. Há ainda, principalmente na CU, um pequeno aumento do risco de anomalias congénitas.

Estas consequências são mais frequentes na doença ativa, devendo-se informar acerca dos perigos associados à conceção nessa fase, e planeá-la para uma fase de remissão. Parece haver, embora com discrepâncias, um maior risco de abortamentos espontâneos. Não parece haver um aumento de nados-mortos e índices de Apgar baixos.^{3,5,29}

Para manter a remissão na gravidez, deve-se gerir com a paciente o tratamento médico, bem como otimizar o estado nutricional, tratar eventuais défices de vitamina B12, ferro e vitamina D, suplementar com ácido fólico e apelar à cessação tabágica e alcoólica.³

Dois grandes estudos não consideraram a atividade da doença, tendo obtido um aumento nas taxas de prognóstico fetal adverso, como baixo peso à nascença, PPT, cesariana, recém-nascido pequeno para a idade gestacional e anomalias congénitas.^{35,36} Porém, estudos posteriores diferenciaram a doença ativa, evidenciando o seu efeito deletério. O maior comparou 2637 casos de CU e 868.942 controlos, obtendo um risco aumentado de PPT moderado, severo, cesariana, morte neonatal e de recém-nascido pequeno para a idade gestacional. As associações mais fortes foram com cesariana pré-termo (POR=2.78, 95% IC=2.38–3.25) e PPT

induzido (POR=2.78, 95% IC=2.38–3.25). Estes resultados pareceram associar-se à atividade da doença, sendo mais significativos naquelas com hospitalizações e cirurgias prévias relacionadas com a CU.³⁷ Um estudo prospetivo com 332 doentes, 86-88% em remissão, não encontrou diferenças significativas no prognóstico fetal em relação a controlos saudáveis.²⁶

TRATAMENTO MÉDICO DA DII NA GRAVIDEZ E AMAMENTAÇÃO

No geral, a maioria dos fármacos usados no tratamento da DII deve ser continuada durante a gravidez, exceto o metotrexato.⁵ Os benefícios da manutenção da medicação superam os seus riscos, uma vez que o maior risco é a doença ativa.²⁹ Na amamentação contraíndica-se a ciclossporina e metotrexato.

Porém, nenhum fármaco se encontra na categoria A da *Food and Drug Administration (FDA)*, havendo, no mínimo, uma possibilidade remota de dano fetal em todos.¹⁵

No Quadro I encontra-se a classificação da *FDA*, um guia para o uso de fármacos durante a gravidez, aplicada aos fármacos usados na DII.

São limitações das conclusões: a falta de estudos em humanos e especificamente na DII, o carácter observacional e retrospectivo da maioria dos estudos, a pequena amostra, a ausência de um grupo controlo verdadeiramente normal e a falta de informação sobre atividade da doença, comorbilidades, e medicações concomitantes.³⁸

Todos estes aspetos devem ser discutidos com a doente numa base individual, preferencialmente em contexto preconcepcional.⁵

Aminosalicilatos

Os aminosalicilatos encontram-se na categoria B da *FDA*. Incluem a sulfasalazina e a mesalamina (ácido 5-amino-salicílico ou 5-ASA), sendo a primeira metabolizada pelas bactérias intestinais em sulfapiridina e 5-ASA. Os seus metabolitos atravessam a placenta, atingindo concentrações fetais equivalentes às maternas. Porém, provavelmente não aumentam significativamente o risco de anomalias congénitas, podendo ser usados durante a gravidez e amamentação.^{39, 40}

Numa meta-análise de 646 grávidas tratadas não houve uma associação com anomalias con-

génitas, nados-mortos, aborto espontâneo, PPT e baixo peso à nascença, apesar da informação insuficiente quanto ao tipo de DII, tipo e dose de aminosalicilato.³⁹

A suplementação com folato, além das indicações gerais na gravidez, está indicada nas doentes medicadas com sulfasalazina, na dose de 2mg/dia, uma vez que esta droga interfere no seu metabolismo.^{3,5}

O 5-ASA foi considerado seguro em doses abaixo de 3g/dl, podendo haver um risco aumentado de nefrite intersticial no recém-nascido para doses superiores.^{41,42} As formulações revestidas com dibutil ftalato (Asacol®) devem ser substituídas por formulações não revestidas, pois foi encontrada uma associação entre esse componente e malformações do trato urogenital masculino em ratos.^{3,6}

A amamentação é considerada segura. Porém, a sulfapiridina é secretada no leite materno e, no recém-nascido, compete com a bilirrubina pela ligação às proteínas plasmáticas, podendo causar kernicterus.^{3,6}

Corticosteróides

Os corticosteróides incluem-se na categoria C da FDA, podendo ser usados em doses até 15mg/dia.³ Todos atravessam a placenta, sendo inativados pela enzima placentar 11 β -hidroxi esteroide desidrogenase. A prednisona, prednisolona e metilprednisolona são inativadas mais eficientemente, ocasionando menores concentrações fetais, sendo por isso os preferenciais durante a gravidez. A dexametasona deve ser evitada.^{3, 5, 6, 41}

Quanto à ocorrência de malformações major, os resultados são divergentes. Uma meta-análise de 10 estudos encontrou uma diferença estatisticamente significativa entre grávidas expostas e não expostas (OR=3,03, 95%IC 1,08-8,54), que não foi encontrada em estudos subsequentes, nomeadamente um estudo prospetivo de 311 gravidezes expostas no 1º trimestre, comparadas com 790 controlos (4.6% versus 2.6%, p=0.116), e um estudo de coorte que incluiu 184 grávidas expostas e 188 não expostas.^{43, 44}

Um aumento na frequência de defeitos palatinos foi sugerido por uma meta-análise de 4 estudos e por um estudo caso-controlo de 1141 lábios leporinos e 628 fendas palatinas (OR=1,7, 95%IC 1,1-2,6), e contrariado por uma coorte de 84 ex-

postos.⁴⁴⁻⁴⁶ Um mecanismo sugerido é a inibição da síntese do colagénio no tecido conjuntivo.^{45, 46} O budesonido tem uma biodisponibilidade sistémica de 9-21%. Em 8 grávidas com DC a fazer budesonido oral não foram observados efeitos adversos fetais nem maternos.⁴⁷

Os corticosteróides são seguros na amamentação, apesar de serem secretados no leite, com 10-12% da concentração materna.⁶ Para diminuir o risco de supressão adrenal, recomenda-se um intervalo de 4 horas entre a sua toma e a amamentação.^{5,6,48}

Tiopurinas

A azatioprina e a mercaptopurina encontram-se na categoria D da FDA. Estudos em animais com doses equivalentes às humanas associaram-se a diminuição da fertilidade e baixo peso à nascença, sem teratogenicidade.^{38,49}

A azatioprina atravessa a placenta, mas o fígado fetal não produz a enzima necessária à sua conversão em metabolito ativo, o que o pode proteger.³⁸ Além disso, a sua rápida absorção e metabolismo contribuirão para que a exposição seja marginal.⁵⁰

A 6-tioguanina (6-TG) é o único metabolito ativo detetado no sangue fetal. Devido ao perigo de mielosupressão materna e fetal, para além do hemograma e bioquímica a cada 8-12 semanas, o doseamento da 6-TG é recomendado pelo menos uma vez durante a gravidez, se disponível.³

A atribuição da categoria D foi feita nos anos 50, para tratamento da leucemia. As doses usadas na DII são muito menores, e provavelmente seguras na gravidez.²⁹ Assim, numa doente estável, é razoável manter o tratamento, devido às poucas alternativas existentes e ao risco-benefício.³⁸ Questionários realizados a 175 gastroenterologistas de todo o mundo concluíram que 90% continuam azatioprina em grávidas com DC.⁵¹

O abandono da terapêutica está associado a um elevado risco de recaída, qualquer que seja a duração da remissão atingida.⁴⁹ Abandonar a terapêutica após o diagnóstico de gravidez não é aconselhável, pois para além do risco de recaída associado, a organogénese já terá sido iniciada, e o feto exposto na sua fase mais vulnerável.²⁹ A doente também não deve abandonar a terapêutica antes da conceção, nem reduzir a dose, pois doses mais baixas podem ser subterapêuticas e desenca-

dear uma recaída. No entanto, não é aconselhável iniciar o tratamento durante a gravidez, devido a complicações que podem surgir no início, como pancreatite e leucopenia.^{38,49}

A maior evidência surge de estudos de transplantes, em que a taxa de anomalias congénitas variou entre 0 e 11,8%, sem um padrão recorrente.^{2,38}

Uma meta-análise recente identificou um maior risco de PPT (1.67,95% IC 1.26-2.20), e outra identificou um aumento de anomalias congénitas quando comparado com pessoas saudáveis (1.45; 95% IC 1.07-1.96), que não se verificou com outros doentes.^{52,53}

O estudo de coorte *CESAME* não encontrou diferenças significativas no prognóstico fetal entre os expostos a tiopurinas,⁸⁶ a outros fármacos⁸⁴ ou sem qualquer exposição.⁴⁵ A taxa de interrupção da gravidez foi de 36%, 33% e 40%, respetivamente, e a taxa de anomalias congénitas foi de 3,6% no primeiro grupo e 7,1% no segundo.⁵⁴

Estudos anteriores obtiveram resultados divergentes, provavelmente relacionados com a atividade da doença.^{38,55,56}

Apesar dos fabricantes não recomendarem a amamentação, pelos riscos teóricos de mielosupressão, infeção e pancreatite, estudos sugerem a sua segurança.^{38,57-60} Recomenda-se um intervalo de 4 horas entre a sua toma e a amamentação, ou a rejeição da porção inicial do leite após a toma. É nesse período que ocorre a maior parte da excreção no leite, correspondendo a <1% da dose maternal.^{3,61}

A amamentação não aumenta, provavelmente, o risco de infeção. Em 15 expostos e 15 não expostos, não houve, até aos 3-4 anos, diferença nas taxas de infeção nem de hospitalização.⁵⁸

Ciclosporina

A ciclosporina é utilizada na CU severa corticoreistente, como alternativa à colectomia, associada a morbimortalidade fetal, principalmente no 3º trimestre.^{38,49,62} É restrita a centros especializados, devido a efeitos secundários graves, como hipertensão.^{38,63}

A sua categoria é a C da FDA, principalmente devido a estudos em transplantes. Destaca-se uma meta-análise, que, em 410 doentes expostos, obteve uma taxa de anomalias congénitas de 4,1%, semelhante à da população geral. As taxas de prematuridade e de baixo peso à nascença não

variaram significativamente.^{64,65} Na CU houve, em 17 casos, 6 PPT, um aborto espontâneo e uma morte *in útero*.⁶⁶⁻⁷¹

É contra-indicada na amamentação, pelo risco de nefrotoxicidade e imunossupressão, apesar de relatos de lactentes sem níveis séricos detetáveis nem efeitos adversos.^{3,72}

Metotrexato

O metotrexato (MTX) é contra-indicado na gravidez (categoria X). É um antagonista do folato, e o seu uso durante as primeiras 6-8 semanas provoca múltiplas anomalias congénitas denominadas embriopatia do metotrexato. A exposição no 2º e 3º trimestres pode associar-se a toxicidade e mortalidade fetal. As mulheres devem fazer um ou dois métodos contraceptivos e suspender o fármaco 3 a 6 meses antes da conceção.^{3,49,64}

Em homens, estudos reportam oligospermia reversível, sem aumento da taxa de anomalias congénitas.³ Num estudo prospetivo com 42 pais tratados na conceção ocorreram 3 abortos espontâneos, sem nenhuma anomalia congénita.⁷³ Porém, aconselha-se a interrupção 3 meses antes da conceção.³

O MTX é excretado no leite materno em baixas concentrações, mas, pela sua potencial acumulação nos tecidos da criança, o seu uso na amamentação é contra-indicado.^{3,64}

Terapia biológica

Como biológicos incluem-se os inibidores do fator de necrose tumoral (TNF) infliximab (IFX), adalimumab (ADA) e certolizumab pegol, na categoria B, e o inibidor da α -4 integrina natalizumab, na categoria C.^{62,74}

Como o IFX apenas reage com o TNF- α em humanos e chimpanzés, não foram conduzidos estudos em animais com este fármaco.^{38,75}

O IFX é um anticorpo IgG1 que, embora provavelmente não atravesse a placenta no 1º trimestre, protegendo o feto na organogénese, fá-lo eficientemente no final do 2º e no 3º trimestres. A imaturidade do sistema reticuloendotelial dos bebés contribui para a sua mais lenta eliminação, podendo ser detetado em maior concentração e durante vários meses após o nascimento, gerando preocupações quanto a implicações infecciosas e na resposta a vacinas.²⁰ Assim, aconselha-se a sua

descontinuação antes do 3º trimestre, pelas 24-26 semanas, podendo o controlo da doença ser realizado com corticosteróides, com a reintrodução do IFX no pós-parto imediato.^{20,33}

Relataram-se casos de transferência materno-fetal de IFX apesar de descontinuação no início do 3º trimestre, devendo-se continuar a investigar os mecanismos de transferência maternofetal e consequências fetais daí decorrentes.^{76,77}

Um caso fatal de infeção disseminada por BCG aos 4,5 meses, um mês após a vacinação, do filho de uma doente tratada com IFX durante toda a gravidez remete para a importância de adiar a administração de vacinas vivas até aos 6 ou 7 meses, especialmente quando os níveis de IFX ou ADA forem detetáveis na criança.^{64,78}

Segundo dados preliminares do estudo *PIANO*, em 1000 doentes não se encontrou uma associação entre exposição a tiopurinas e agentes anti-TNF e abortos espontâneos, PPT, atraso do crescimento intrauterino, cesariana, anomalias congénitas e atraso no crescimento e desenvolvimento. Não houve um aumento de infeções nos lactentes com exposição prévia durante a amamentação. Porém, no grupo exposto a ambos os fármacos, houve um aumento significativo aos 12 meses (RR=1,50, IC 1,08-2,09).⁷⁹

Não parece haver um aumento de prognóstico fetal adverso, com base num estudo prospetivo de 36 casos, um estudo retrospectivo de 96, e outro de 42.⁸⁰⁻⁸²

Foram, porém, descritos vários casos de anomalias congénitas em crianças expostas, principalmente da associação VACTERL e cardíacas.⁸³ A amamentação parece ser segura, pois o IFX não é transferido pelo leite materno, e não é absorvido no trato gastrointestinal.^{77,84}

O ADA também partilha mecanismos de transferência placentar com o IFX. Porém, como é administrado a cada 2 semanas, o risco de recaída após suspensão é importante. Recomenda-se, assim, a suspensão 8-10 semanas antes da data prevista de parto.²⁰ Em 132 expostos não houve nenhuma anomalia congénita.⁸⁵ Em relação à amamentação há pouca informação, relatando-se um caso com níveis inferiores a 1/100 dos níveis séricos, com provável impacto negligenciável.⁸⁶

O certolizumab pegol é um fragmento Fab de um anticorpo monoclonal, podendo-se fazer

o transporte transplacentar por difusão passiva, teoricamente, nos 3 trimestres.^{20,38,64} Foi descrito um caso de bom prognóstico fetal numa doente tratada no 1º e 3º trimestres, sendo necessárias mais investigações para averiguar a sua segurança.^{64,87} Provavelmente também não ocorre transferência pelo leite materno. Em 4 grávidas tratadas até 1-4 semanas antes do parto, a sua concentração no cordão umbilical e no sangue do recém-nascido no dia do parto era baixa (0,4-1,0 µg/ml), e os níveis do fármaco no leite materno de uma doente eram indetetáveis em várias amostras.²⁰

O natalizumab é um anticorpo IgG4, e também é transportado ativamente pela placenta no 2º e 3º trimestres.²⁰ A informação é escassa, havendo um estudo observacional de 35 grávidas com esclerose múltipla, com 5 abortamentos espontâneos e um caso de hexadactilia.⁸⁸ Não há dados sobre amamentação.²⁰ Num estudo ainda em desenvolvimento da *Natalizumab Global Safety Database*, reportaram-se 164 gravidezes, nas quais não se verificou um aumento da taxa de anomalias congénitas.⁶⁴

Antibióticos

O metronidazol encontra-se na classe B da FDA. A sua segurança fetal foi comprovada por 2 meta-análises, 2 estudos de coorte e um estudo prospetivo de 228 grávidas.² Por ser excretado no leite materno, o seu uso na amamentação é desaconselhado.³

As quinolonas são da classe C da FDA. A sua elevada afinidade para os tecidos ósseos e cartilagineos pode ocasionar artropatias em crianças. Observaram-se anomalias musculo-esqueléticas em estudos em animais, mas não em humanos. Apesar de serem globalmente de baixo risco, a existência de alternativas melhores desaconselha o seu uso no 1º trimestre. É, provavelmente, seguro na amamentação.^{2,3,5,41}

TRATAMENTO CIRÚRGICO DA DII NA GRAVIDEZ

As indicações cirúrgicas durante a gravidez são semelhantes às da população em geral. Na CU, são a colite severa refratária e situações ameaçadoras à vida (megacólon tóxico, obstrução intestinal, perfuração do cólon ou hemorragia significativa). Na DC, são obstrução, perfuração, hemorragia e abscesso.^{2,5,89}

■ QUADRO 1

Categorias da FDA relativas à segurança de fármacos durante a gravidez e classificação dos fármacos usados na DII³

Categoria FDA	Descrição	Fármaco
A	Estudos adequados e bem controlados não demonstraram risco fetal no 1º trimestre, e não há evidência de risco no 2º e 3º trimestres	
B	Estudos em animais não demonstraram risco fetal, mas não há estudos adequados e bem controlados em mulheres grávidas Ou Estudos em animais mostraram um efeito adverso fetal, mas estudos adequados e bem controlados em mulheres grávidas não demonstraram risco fetal no 1º trimestre, e não há evidência de risco no 2º e 3º trimestres	Aminosalicilatos Agentes anti-TNF Metronidazol
C	Estudos em animais mostraram um efeito adverso fetal, mas não há estudos adequados e bem controlados em humanos, e o benefício do seu uso em grávidas pode ser aceitável, apesar dos seus riscos potenciais Ou Não há estudos em animais, bem como estudos adequados e bem controlados em humanos	Corticosteróides Inibidores da calcineurina Natalizumab Quinolonas
D	Há evidência positiva de risco humano fetal, baseada em dados de reações adversas de investigações, marketing ou estudos em humanos, mas os benefícios potenciais do seu uso em mulheres grávidas pode ser aceitável, apesar dos seus riscos potenciais	Tiopurinas
X	Estudos em animais ou humanos demonstraram anomalias fetais, ou há evidência positiva de de risco fetal com base em efeitos adversos relatados em investigações, marketing, ou ambos, e o risco do seu uso na gravidez supera claramente qualquer benefício possível	Metotrexato

As cirurgias não obstétricas são seguras, de preferência no 2º trimestre. O adiamento pode colocar mãe e filho em risco de vida, pela manutenção da doença.^{7,15,41}

O procedimento mais realizado na CU fulminante ou tóxica é a colectomia total com ileostomia de Brooke, segura na maioria das grávidas. Descreveram-se 19 casos, todos com bom prognóstico. Esta erradica a maior parte da doença e não requer anastomoses nem disseção pélvica extensa, ao contrário de outros procedimentos.⁹⁰

Quanto à DC descreveram-se apenas 13 casos, todos com bom prognóstico fetal.⁹¹⁻⁹³ Entre os

procedimentos já realizados constam a proctoclectomia, hemiclectomia, resseção segmentar e ileostomia. A ileostomia temporária é preferida, por reduzir o risco de complicações pós-operatórias associadas às anastomoses primárias.^{7,41}

ENDOSCOPIA DURANTE A GRAVIDEZ

Múltiplos estudos atestam a segurança da endoscopia na gravidez, na presença de indicação forte, bem como de sigmoidoscopia e CPRE.^{5,94} Se possível, prefere-se o segundo trimestre, por risco de aborto no primeiro, e de PPT no terceiro. Deve-se minimizar o tempo do procedimento e

exposição a radiação.^{5, 11, 15} Na mãe há risco de aspiração após gastroscopia, por incompetência do esfíncter esofágico inferior. No feto, hipoxemia e hipotensão podem originar hipoperfusão.⁵ Para se evitar a compressão da veia cava, com hipoperfusão uterina e hipoxemia fetal, deve-se adotar, no segundo e terceiro trimestres, a inclinação pélvica à esquerda.^{5, 15}

Durante o procedimento, deve-se monitorizar a saturação. A sedação deve ser na menor dose possível, com propofol ou a meperidina (classe B da FDA). As benzodiazepinas estão contraindicadas, especialmente no primeiro trimestre (classe D).^{5, 15}

O planeamento e realização do procedimento deve ser feito em conjunto com a obstetrícia, incluindo monitorização dos batimentos fetais antes, durante e após o mesmo.¹⁵ É contraindicado na presença de complicações obstétricas (descolamento prematuro de placenta, parto iminente, rutura de membranas ou pré-eclâmpsia).¹¹

TIPO DE PARTO

As mulheres com DII, especialmente DC, têm um maior risco de parto por cesariana.³⁵ Esta é recomendada na doença perianal ativa, envolvimento retovaginal, IPAA e anastomose ileorectal. Nos restantes casos, deve-se ter em conta as indicações obstétricas, incluindo-se na abordagem o gastroenterologista e/ou cirurgião colorectal.⁵

A preservação esfíncteriana e o potencial de desenvolvimento ou exacerbação de doença perineal na DC são uma preocupação, principalmente se realizada episiotomia.^{5, 7} Na doença perineal ativa e no envolvimento retovaginal, a cesariana protege a integridade do períneo e minimiza o traumatismo do esfíncter anal.^{5, 7} Em 179 doentes sem doença perineal prévia, 18% desenvolveram-na após episiotomia, enquanto estudos menores relataram um ou nenhum caso.⁹⁵⁻⁹⁷

Na IPAA, a continência fecal depende muito da integridade esfíncteriana e tonicidade dos músculos pélvicos, pela menor consistência das fezes.^{5, 23} Porém, não há evidência de uma relação entre o tipo de parto e deterioração da função da bolsa ileal.²³

Em 57 doentes com IPAA, houve uma maior incidência de defeito esfíncteriano anterior nos partos vaginais, comparado com as cesarianas (50% versus 13%, $p=0,012$), e, nestas, uma maior pressão

média de contração voluntária do esfíncter anal (150mmHg versus 120mmHg, $p=0,049$).⁹⁸

Outros estudos detetaram alterações na função da bolsa, principalmente transitórias e no 3º trimestre, nomeadamente um estudo de 49 casos, e outro de 43. Os poucos casos de deterioração permanente da bolsa seriam independentes do tipo de parto.^{99, 100} Porém, em 135 gravidezes, não houve diferença na frequência de dejeções e taxas de incontinência, e noutro estudo de 39 doentes, apenas 2 sofreram incontinência fecal após o parto, uma por via vaginal e outra por cesariana.^{101, 102}

CONCLUSÃO

A abordagem da DII na gravidez permanece uma área de desafio e investigação. Os dados obtidos sugerem um bom prognóstico se a gravidez ocorrer numa fase de remissão. Assim, é fundamental que, em contexto pré-concepcional, se procedam às alterações necessárias a obter e manter essa remissão, recorrendo, por exemplo, a ajustes da medicação. Uma monitorização adequada, a interação dos vários membros da equipa de saúde e a adesão da paciente ao tratamento também são essenciais.

Pacientes com indicação para IPAA que queiram engravidar devem considerar uma ileostomia com construção posterior da bolsa, pois a primeira diminui a sua fertilidade. A paciente deve ter conhecimento da importância da adesão ao tratamento, para evitar recaídas, que têm um prognóstico adverso. A maior parte da medicação deve ser continuada, exceto o metotrexato, e os biológicos devem ser suspensos entre as 24-26 semanas de gestação. Durante a gravidez deve-se monitorizar a paciente, discutir o tipo de parto e tratar as recaídas de forma adequada. A endoscopia é segura, bem como a cirurgia, na presença de indicação adequada.

Após o parto deve-se abordar a amamentação, que é contra-indicada na toma de ciclosporina, e a retoma de eventuais medicações, como os biológicos. No caso de haver exposição a estes últimos, deve-se adiar a administração de vacinas vivas. ■

BIBLIOGRAFIA

1. Molodecky NA, Soon IS, Rabi DM, Ghali WA, Ferris M, Chernoff G, et al. Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. *Gastroenterology*. 2012 Jan;142(1):46-54 e42; quiz e30. PubMed PMID: 22001864.
2. Kwan LY, Mahadevan U. Inflammatory bowel disease and pregnancy: an update. *Expert review of clinical immunology*. 2010 Jul;6(4):643-57. PubMed PMID: 20594137. Epub 2010/07/03. eng.
3. Vermeire S, Carbonnel F, Coulie PG, Geenen V, Hazes JM, Masson PL, et al. Man-

- agement of inflammatory bowel disease in pregnancy. *Journal of Crohn's & colitis*. 2012 Sep;6(8):811-23. PubMed PMID: 22595185. Epub 2012/05/19. eng.
4. Saha S, Esposti SD. Reproductive issues in inflammatory bowel disease. *Medicine and health, Rhode Island*. 2009 Apr;92(4):148-51. PubMed PMID: 19452759. Epub 2009/05/21. eng.
 5. van der Woude CJ, Kolacek S, Dotan I, Oresland T, Vermeire S, Munkholm P et al. European evidenced-based consensus on reproduction in inflammatory bowel disease. *Journal of Crohn's & colitis*. 2010 Nov;4(5):493-510. PubMed PMID: 21122553. Epub 2010/12/03. eng.
 6. Habal FM, Huang VW. Review article: a decision-making algorithm for the management of pregnancy in the inflammatory bowel disease patient. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2012 Mar;35(5):501-15. PubMed PMID: 22221203. Epub 2012/01/10. eng.
 7. Dubinsky M, Abraham B, Mahadevan U. Management of the pregnant IBD patient. *Inflammatory bowel diseases*. 2008 Dec;14(12):1736-50. PubMed PMID: 18626967. Epub 2008/07/16. eng.
 8. Ferrero S, Ragni N. Inflammatory bowel disease: management issues during pregnancy. *Archives of gynecology and obstetrics*. 2004 Sep;270(2):79-85. PubMed PMID: 12721680. Epub 2003/05/02. eng.
 9. Julsgaard M, Norgaard M, Hvas CL, Buck D, Christensen LA. Self-reported adherence to medical treatment prior to and during pregnancy among women with ulcerative colitis. *Inflammatory bowel diseases*. 2011 Jul;17(7):1573-80. PubMed PMID: 21674714. Epub 2011/06/16. eng.
 10. Mountfield RE, Prosser R, Bampton P, Muller K, Andrews JM. Pregnancy and IBD treatment: this challenging interplay from a patients' perspective. *Journal of Crohn's & colitis*. 2010 Jun;4(2):176-82. PubMed PMID: 21122502.
 11. Keller J, Frederking D, Layer P. The spectrum and treatment of gastrointestinal disorders during pregnancy. *Nature clinical practice Gastroenterology & hepatology*. 2008 Aug;5(8):430-43. PubMed PMID: 18670442. Epub 2008/08/02. eng.
 12. Marri SR, Ahn C, Buchman AL. Voluntary childlessness is increased in women with inflammatory bowel disease. *Inflammatory bowel diseases*. 2007 May;13(5):591-9. PubMed PMID: 17206690. Epub 2007/01/09. eng.
 13. Mountfield R, Bampton P, Prosser R, Muller K, Andrews JM. Fear and fertility in inflammatory bowel disease: a mismatch of perception and reality affects family planning decisions. *Inflammatory bowel diseases*. 2009 May;15(5):720-5. PubMed PMID: 19067431. Epub 2008/12/11. eng.
 14. O'Donnell S, O'Morain C. Review article: use of antitumour necrosis factor therapy in inflammatory bowel disease during pregnancy and conception. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2008 May;27(10):885-94. PubMed PMID: 18284649. Epub 2008/02/21. eng.
 15. Biedermann L, Rogler G, Vavricka SR, Seibold F, Seirafi M. Pregnancy and breastfeeding in inflammatory bowel disease. *Digestion*. 2012;86 Suppl 1:45-54. PubMed PMID: 23051726. Epub 2012/10/25. eng.
 16. Moscandrew M, Kane S. Inflammatory bowel diseases and management considerations: fertility and pregnancy. *Current gastroenterology reports*. 2009 Oct;11(5):395-9. PubMed PMID: 19765367. Epub 2009/09/22. eng.
 17. Mayberry JF, Weterman I. *European survey of fertility and pregnancy in women with Crohn's disease: a case control study by European collaborative group*. *Gut*. 1986 Jul;27(7):821-5. PubMed PMID: 3732892. Pubmed Central PMCID: 1433584. Crohn's disease from 5 European countries and in 275 age-matched controls. The mean age at marriage was 23 years among both cases and controls. Diagnosis was Crohn's disease was made an average of 5 years after marriage; this survey was conducted an average of 16 years after marriage. Although cases and controls had similar obstetric histories before diagnosis, after diagnosis there was a significant reduction in the number of children born to cases. 42% of married women with Crohn's disease who did not use contraception failed to become pregnant in the post-diagnosis period compared with 28% of controls in the same period. Crohn's disease did not increase the rates of miscarriage or Cesarean section, but prematurity was more common among cases (16%) than controls (7%). The site of disease did not influence these findings. These findings strongly suggest that Crohn's disease is associated with subfertility.
 18. Baird DD, Narendranathan M, Sandler RS. Increased risk of preterm birth for women with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 1990 Oct;99(4):987-94. PubMed PMID: 2394353.
 19. Hudson M, Flett G, Sinclair TS, Brunt PW, Templeton A, Mowat NA. *Fertility and pregnancy in inflammatory bowel disease*. International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics. 1997 Aug;58(2):229-37. PubMed PMID: 9252260.
 20. Mahadevan U, Cucchiara S, Hyams JS, Steinwurz F, Nuti F, Travis SP et al. The London Position Statement of the World Congress of Gastroenterology on Biological Therapy for IBD with the European Crohn's and Colitis Organisation: pregnancy and pediatrics. *The American journal of gastroenterology*. 2011 Feb;106(2):214-23; quiz 24. PubMed PMID: 21157441. Epub 2010/12/16. eng.
 21. Cornish JA, Tan E, Teare J, Teoh TG, Rai R, Darzi AW, et al. The effect of restorative proctocolectomy on sexual function, urinary function, fertility, pregnancy and delivery: a systematic review. *Diseases of the colon and rectum*. 2007 Aug;50(8):1128-38. PubMed PMID: 17588223. Epub 2007/06/26. eng.
 22. Waljee A, Waljee J, Morris AM, Higgins PD. Threefold increased risk of infertility: a meta-analysis of infertility after ileal pouch anal anastomosis in ulcerative colitis. *Gut*. 2006 Nov;55(11):1575-80. PubMed PMID: 16772310. Pubmed Central PMCID: 1860095.
 23. McLeod RS. ileal pouch anal anastomosis: pregnancy-before, during and after. *Journal of gastrointestinal surgery: official journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract*. 2008 Dec;12(12):2150-2. PubMed PMID: 18846408. Epub 2008/10/11. eng.
 24. Mortier PE, Gambiaz L, Karoui M, Cortot A, Paris JC, Quandalle P et al. Colectomy with ileorectal anastomosis preserves female fertility in ulcerative colitis. *Gastroenterologie clinique et biologique*. 2006 Apr;30(4):594-7. PubMed PMID: 16733384. Epub 2006/05/31. eng.
 25. Marteau P. IBD and pregnancy. *Inflammatory bowel diseases*. 2008 Oct;14 Suppl 2:S43-4. PubMed PMID: 18816660. Epub 2008/09/26. eng.
 26. Bortoli A, Pedersen N, Duricova D, D'Inca R, Gionchetti P, Panelli MR, et al. Pregnancy outcome in inflammatory bowel disease: prospective European case-control ECCO-EpiCom study, 2003-2006. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2011 Oct;34(7):724-34. PubMed PMID: 21815900. Epub 2011/08/06. eng.
 27. Mogadam M, Korelitz BI, Ahmed SW, Dobbins WO, 3rd, Baiocco PJ. The course of inflammatory bowel disease during pregnancy and postpartum. *The American journal of gastroenterology*. 1981 Apr;75(4):265-9. PubMed PMID: 7258171.
 28. Morales M, Berney T, Jenny A, Morel P, Extermann P. Crohn's disease as a risk factor for the outcome of pregnancy. *Hepato-gastroenterology*. 2000 Nov-Dec;47(36):1595-8. PubMed PMID: 11149010.
 29. Beaulieu DB, Kane S. Inflammatory bowel disease in pregnancy. *World journal of gastroenterology*: WJG. 2011 Jun 14;17(22):2696-701. PubMed PMID: 21734776. Pubmed Central PMCID: PMC3122257. Epub 2011/07/08. eng.
 30. Kane S, Kisiel J, Shih L, Hanauer S. HLA disparity determines disease activity through pregnancy in women with inflammatory bowel disease. *The American journal of gastroenterology*. 2004 Aug;99(8):1523-6. PubMed PMID: 15307871. Epub 2004/08/17. eng.
 31. Castiglione F, Pignata S, Morace F, Sarubbi A, Baratta MA, D'Agostino L, et al. Effect of pregnancy on the clinical course of a cohort of women with inflammatory bowel disease. *The Italian journal of gastroenterology*. 1996 May;28(4):199-204. PubMed PMID: 8842834.
 32. Riis L, Vind I, Politi P, Wolters F, Vermeire S, Tsianos E, et al. Does pregnancy change the disease course? A study in a European cohort of patients with inflammatory bowel disease. *The American journal of gastroenterology*. 2006 Jul;101(7):1539-45. PubMed PMID: 16863558. Epub 2006/07/26. eng.
 33. van der Woude CJ, Ardizzone S, Bengtson MB, Fiorino G, Fraser G, Katsanos K, et al. The Second European Evidence-Based Consensus on Reproduction and Pregnancy in Inflammatory Bowel Disease. *Journal of Crohn's & colitis*. 2014 Nov 26. PubMed PMID: 25602023.
 34. Munkholm P. Pregnancy, fertility, and disease course in patients with Crohn's disease and ulcerative colitis. *European journal of internal medicine*. 2000 Aug;11(4):215-21. PubMed PMID: 10967510.
 35. Cornish J, Tan E, Teare J, Teoh TG, Rai R, Clark SK, et al. A meta-analysis on the influence of inflammatory bowel disease on pregnancy. *Gut*. 2007 Jun;56(6):830-7. PubMed PMID: 17185356. Pubmed Central PMCID: PMC1954859. Epub 2006/12/23. eng.
 36. Stephansson O, Larsson H, Pedersen L, Kieler H, Granath F, Ludvigsson JF, et al. Crohn's disease is a risk factor for preterm birth. *Clinical gastroenterology and hepatology: the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*. 2010 Jun;8(6):509-15. PubMed PMID: 20202483. Epub 2010/03/06. eng.
 37. Stephansson O, Larsson H, Pedersen L, Kieler H, Granath F, Ludvigsson JF, et al. Congenital abnormalities and other birth outcomes in children born to women with ulcerative colitis in Denmark and Sweden. *Inflammatory bowel diseases*. 2011 Mar;17(3):795-801. PubMed PMID: 20564537. Epub 2010/06/22. eng.
 38. Gisbert JP. Safety of immunomodulators and biologics for the treatment of inflammatory bowel disease during pregnancy and breast-feeding. *Inflammatory bowel diseases*. 2010 May;16(5):881-95. PubMed PMID: 19885906. Epub 2009/11/04. eng.
 39. Rahimi R, Nikfar S, Rezaie A, Abdollahi M. Pregnancy outcome in women with inflammatory bowel disease following exposure to 5-aminosalicylic acid drugs: a meta-analysis. *Reproductive toxicology (Elmsford, NY)*. 2008 Feb;25(2):271-5. PubMed PMID: 18242053. Epub 2008/02/05. eng.
 40. Norgard B, Czeizel AE, Rockenbauer M, Olsen J, Sorensen HT. Population-based case control study of the safety of sulfasalazine use during pregnancy. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2001 Apr;15(4):483-6. PubMed PMID: 11284776.
 41. Van Assche G, Dignass A, Reinisch W, van der Woude CJ, Sturm A, De Vos M, et al. The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Special situations. *Journal of Crohn's & colitis*. 2010 Feb;4(1):63-101. PubMed PMID: 21122490. Epub 2010/12/03. eng.
 42. Correia LM, Bonilha DQ, Ramos JD, Ambrogini O, Miszputen SJ. Treatment of inflammatory bowel disease and pregnancy: a review of the literature. *Arquivos de gastroenterologia*. 2010 Apr-Jun;47(2):197-201. PubMed PMID: 20721468. Epub 2010/08/20. eng.
 43. Gur C, Diav-Citrin O, Shechtman S, Arnon J, Ornoy A. Pregnancy outcome after first trimester exposure to corticosteroids: a prospective controlled study. *Reproductive toxicology (Elmsford, NY)*. 2004 Jan-Feb;18(1):93-101. PubMed PMID: 15013068.
 44. Park-Wyllie L, Mazzotta P, Pastuszak A, Moretti ME, Beique L, Hunnisset L, et al. Birth defects after maternal exposure to corticosteroids: prospective cohort study and meta-analysis of epidemiological studies. *Teratology*. 2000 Dec;62(6):385-92. PubMed PMID: 11091360.
 45. Carmichael SL, Shaw GM, Ma C, Werler MM, Rasmussen SA, Lammer EJ, et al. Maternal corticosteroid use and orofacial clefts. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2007 Dec;197(6):585 e1-7; discussion 683-4, e1-7. PubMed PMID: 18060943.
 46. Hviid A, Molgaard-Nielsen D. Corticosteroid use during pregnancy and risk of orofacial clefts. *CMAJ: Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne*. 2011 Apr 19;183(7):796-804. PubMed PMID: 21482652. Pubmed Central PMCID: PMC3080529. Epub 2011/04/13. eng.
 47. Beaulieu DB, Ananthkrishnan AN, Issa M, Rosenbaum L, Skaros S, Newcomer JR, et al. Budesonide induction and maintenance therapy for Crohn's disease during pregnancy. *Inflammatory bowel diseases*. 2009 Jan;15(1):25-8. PubMed PMID: 18680195.
 48. Moffatt DC, Bernstein CN. Drug therapy for inflammatory bowel disease in pregnancy and the puerperium. *Best practice & research Clinical gastroenterology*. 2007;21(5):835-47. PubMed PMID: 17889811. Epub 2007/09/25. eng.
 49. Chaparro M, Gisbert JP. Transplacental transfer of immunosuppressants and

- biologics used for the treatment of inflammatory bowel disease. *Current pharmaceutical biotechnology*. 2011 May;12(5):765-73. PubMed PMID: 21342120. Epub 2011/02/24. eng.
50. de Boer NK, Jharap B, Seinen ML, van Bodegraven AA. Letter: thiopurines during pregnancy and intrauterine exposure to metabolites. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2012 Apr;35(8):964-5; author reply 5-6. PubMed PMID: 22436042. Epub 2012/03/23. eng.
51. Peyrin-Biroulet L, Oussalah A, Roblin X, Sparrow MP. The use of azathioprine in Crohn's disease during pregnancy and in the post-operative setting: a worldwide survey of experts. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2011 Mar;33(6):707-13. PubMed PMID: 21251032. Epub 2011/01/22. eng.
52. Akbari M, Shah S, Velayos FS, Mahadevan U, Cheifetz AS. Systematic review and meta-analysis on the effects of thiopurines on birth outcomes from female and male patients with inflammatory bowel disease. *Inflammatory bowel diseases*. 2013 Jan;19(1):15-22. PubMed PMID: 22434610.
53. Hutson JR, Matlow JM, Moretti ME, Koren G. The fetal safety of thiopurines for the treatment of inflammatory bowel disease in pregnancy. *Journal of obstetrics and gynaecology : the journal of the Institute of Obstetrics and Gynaecology*. 2013 Jan;33(1):1-8. PubMed PMID: 23259868.
54. Coelho J, Beaugerie L, Colombel JF, Hebuterne X, Lerebours E, Lemann M, et al. Pregnancy outcome in patients with inflammatory bowel disease treated with thiopurines: cohort from the CESAME Study. *Gut*. 2011 Feb;60(2):198-203. PubMed PMID: 21115547. Epub 2010/12/01. eng.
55. Norgard B, Pedersen L, Christensen LA, Sorensen HT. Therapeutic drug use in women with Crohn's disease and birth outcomes: a Danish nationwide cohort study. *The American journal of gastroenterology*. 2007 Jul;102(7):1406-13. PubMed PMID: 17437503. Epub 2007/04/18. eng.
56. Langagergaard V, Pedersen L, Gislum M, Norgard B, Sorensen HT. Birth outcome in women treated with azathioprine or mercaptopurine during pregnancy: A Danish nationwide cohort study. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2007 Jan 1;25(1):73-81. PubMed PMID: 17229222.
57. Sau A, Clarke S, Bass J, Kaiser A, Marinaki A, Nelson-Piercy C. Azathioprine and breastfeeding: is it safe? *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology*. 2007 Apr;114(4):498-501. PubMed PMID: 17261122.
58. Angelberger S, Reinisch W, Messerschmidt A, Miehsler W, Novacek G, Vogelsang H, et al. Long-term follow-up of babies exposed to azathioprine in utero and via breastfeeding. *Journal of Crohn's & colitis*. 2011 Apr;5(2):95-100. PubMed PMID: 21453877. Epub 2011/04/02. eng.
59. Gardiner SJ, Geary RB, Roberts RL, Zhang M, Barclay ML, Begg EJ. Exposure to thiopurine drugs through breast milk is low based on metabolite concentrations in mother-infant pairs. *British journal of clinical pharmacology*. 2006 Oct;62(4):453-6. PubMed PMID: 16995866. PubMed Central PMCID:1885151.
60. Moretti ME, Verjee Z, Ito S, Koren G. Breast-feeding during maternal use of azathioprine. *The Annals of pharmacotherapy*. 2006 Dec;40(12):2269-72. PubMed PMID: 17132809.
61. Christensen LA, Dahlerup JF, Nielsen MJ, Fallingborg JF, Schmiegelow K. Azathioprine treatment during lactation. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2008 Nov 15;28(10):1209-13. PubMed PMID: 18761704. Epub 2008/09/03. eng.
62. Dignass A, Lindsay JO, Sturm A, Windsor A, Colombel JF, Allez M, et al. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis part 2: current management. *Journal of Crohn's & colitis*. 2012 Dec;6(10):991-1030. PubMed PMID: 23040451.
63. Dor R, Blanshard C. Caution with the use of cyclosporin in pregnancy. *Gut*. 2003 Jul;52(7):1070. PubMed PMID: 12801969. PubMed Central PMCID: PMC1773710. Epub 2003/06/13. eng.
64. Ng SW, Mahadevan U. Management of inflammatory bowel disease in pregnancy. Expert review of clinical immunology. 2013 Feb;9(2):161-73; quiz 74. PubMed PMID: 23390947.
65. Bar Oz B, Hackman R, Einarson T, Koren G. Pregnancy outcome after cyclosporine therapy during pregnancy: a meta-analysis. *Transplantation*. 2001 Apr 27;71(8):1051-5. PubMed PMID: 11374400.
66. Jayaprakash A, Gould S, Lim AG, Shehata HA. Use of cyclosporin in pregnancy. *Gut*. 2004 Sep;53(9):1386-7. PubMed PMID: 15306605. PubMed Central PMCID: PMC1774202. Epub 2004/08/13. eng.
67. Moskovitz DN, Bodian C, Chapman ML, Marion JF, Rubin PH, Scherl E, et al. The effect on the fetus of medications used to treat pregnant inflammatory bowel-disease patients. *The American journal of gastroenterology*. 2004 Apr;99(4):656-61. PubMed PMID: 15089898. Epub 2004/04/20. eng.
68. Angelberger S, Reinisch W, Dejaco C. Prevention of abortion by cyclosporin treatment of fulminant ulcerative colitis during pregnancy. *Gut*. 2006 Sep;55(9):1364-5. PubMed PMID: 16905706. PubMed Central PMCID: PMC1860027. Epub 2006/08/15. eng.
69. Reindl W, Schmid RM, Huber W. Cyclosporin A treatment of steroid-refractory ulcerative colitis during pregnancy: report of two cases. *Gut*. 2007 Jul;56(7):1019. PubMed PMID: 17566033. PubMed Central PMCID: PMC1994352. Epub 2007/06/15. eng.
70. Reddy D, Murphy SJ, Kane SV, Present DH, Kornbluth AA. Relapses of inflammatory bowel disease during pregnancy: in-hospital management and birth outcomes. *The American journal of gastroenterology*. 2008 May;103(5):1203-9. PubMed PMID: 18422816. Epub 2008/04/22. eng.
71. Branche J, Cortot A, Bourrelle A, Coffin B, de Vos M, de Saussure P, et al. Cyclosporine treatment of steroid-refractory ulcerative colitis during pregnancy. *Inflammatory bowel diseases*. 2009 Jul;15(7):1044-8. PubMed PMID: 19137604. Epub 2009/01/13. eng.
72. Lahiff C, Moss AC. Cyclosporine in the management of severe ulcerative colitis while breast-feeding. *Inflammatory bowel diseases*. 2011 Jul;17(7):E78. PubMed PMID: 21538721. Epub 2011/05/04. eng.
73. Beghin D, Cournot MP, Vauzelle C, Elefant E. Paternal exposure to methotrexate and pregnancy outcomes. *The Journal of rheumatology*. 2011 Apr;38(4):628-32. PubMed PMID: 21239747.
74. Dignass A, Van Assche G, Lindsay JO, Lemann M, Soderholm J, Colombel JF, et al. The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Current management. *Journal of Crohn's & colitis*. 2010 Feb;4(1):28-62. PubMed PMID: 21122489.
75. Miehsler W, Novacek G, Wenzl H, Vogelsang H, Knoflach P, Kaser A, et al. A decade of infliximab: The Austrian evidence based consensus on the safe use of infliximab in inflammatory bowel disease. *Journal of Crohn's & colitis*. 2010 Sep;4(3):221-56. PubMed PMID: 21122513. Epub 2010/12/03. eng.
76. Zelinkova Z, de Haar C, de Ridder L, Pierik MJ, Kuipers EJ, Peppelenbosch MP, et al. High intra-uterine exposure to infliximab following maternal anti-TNF treatment during pregnancy. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2011 May;33(9):1053-8. PubMed PMID: 21366638. Epub 2011/03/04. eng.
77. Steenholdt C, Al-Khalaf M, Ainsworth MA, Brynskov J. Therapeutic infliximab drug level in a child born to a woman with ulcerative colitis treated until gestation week 31. *Journal of Crohn's & colitis*. 2012 Apr;6(3):358-61. PubMed PMID: 22405174. Epub 2012/03/13. eng.
78. Cheent K, Nolan J, Shariq S, Kihlo L, Pal A, Arnold J. Case Report: Fatal case of disseminated BCG infection in an infant born to a mother taking infliximab for Crohn's disease. *Journal of Crohn's & colitis*. 2010 Nov;4(5):603-5. PubMed PMID: 21122568. Epub 2010/12/03. eng.
79. Nielsen OH, Loftus EV Jr., Jess T. Safety of TNF-alpha inhibitors during IBD pregnancy: a systematic review. *BMC medicine*. 2013;11:174. PubMed PMID: 23902720. PubMed Central PMCID: 3734216.
80. Lichtenstein GR, Feagan BG, Cohen RD, Salzberg BA, Diamond RH, Chen DM, et al. Serious infections and mortality in association with therapies for Crohn's disease: TREAT registry. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*. 2006 May;4(5):621-30. PubMed PMID: 16678077.
81. Katz JA, Antoni C, Keenan GF, Smith DE, Jacobs SJ, Lichtenstein GR. Outcome of pregnancy in women receiving infliximab for the treatment of Crohn's disease and rheumatoid arthritis. *The American journal of gastroenterology*. 2004 Dec;99(12):2385-92. PubMed PMID: 15571587. Epub 2004/12/02. eng.
82. Schnitzler F, Fidler H, Ferrante M, Ballet V, Noman M, Van Assche G, et al. Outcome of pregnancy in women with inflammatory bowel disease treated with antitumor necrosis factor therapy. *Inflammatory bowel diseases*. 2011 Sep;17(9):1846-54. PubMed PMID: 21830263. Epub 2011/08/11. eng.
83. Carter JD, Ladhani A, Ricca LR, Valeriano J, Vasey FB. A safety assessment of tumor necrosis factor antagonists during pregnancy: a review of the Food and Drug Administration database. *The Journal of rheumatology*. 2009 Mar;36(3):635-41. PubMed PMID: 19132789.
84. Vasiliauskas EA, Church JA, Silverman N, Barry M, Targan SR, Dubinsky MC. Case report: evidence for transplacental transfer of maternally administered infliximab to the newborn. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*. 2006 Oct;4(10):1255-8. PubMed PMID: 17045211. Epub 2006/10/19. eng.
85. Jurgens M, Brand S, Filik L, Hubener C, Hasbargen U, Beigel F, et al. Safety of adalimumab in Crohn's disease during pregnancy: case report and review of the literature. *Inflammatory bowel diseases*. 2010 Oct;16(10):1634-6. PubMed PMID: 20027647.
86. Ben-Horin S, Yavzori M, Katz L, Picard O, Fudim E, Chowers Y, et al. Adalimumab level in breast milk of a nursing mother. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*. 2010 May;8(5):475-6. PubMed PMID: 20005982.
87. Oussalah A, Bigard MA, Peyrin-Biroulet L. Certolizumab use in pregnancy. *Gut*. 2009 Apr;58(4):608. PubMed PMID: 19299393. Epub 2009/03/21. eng.
88. Hellwig K, Haghikia A, Gold R. Pregnancy and natalizumab: results of an observational study in 35 accidental pregnancies during natalizumab treatment. *Multiple sclerosis*. 2011 Aug;17(8):958-63. PubMed PMID: 21613333.
89. Haq AI, Sahai A, Halliwoth S, Rampton DS, Dorudi S. Synchronous colectomy and caesarean section for fulminant ulcerative colitis: case report and review of the literature. *International journal of colorectal disease*. 2006 Jul;21(5):465-9. PubMed PMID: 16133002. Epub 2005/09/01. eng.
90. Dozois EJ, Wolff BG, Tremaine WJ, Watson WJ, Drelichman ER, Carne PW, et al. Maternal and fetal outcome after colectomy for fulminant ulcerative colitis during pregnancy: case series and literature review. *Diseases of the colon and rectum*. 2006 Jan;49(1):64-73. PubMed PMID: 16320006. Epub 2005/12/02. eng.
91. Woolfson K, Cohen Z, McLeod RS. Crohn's disease and pregnancy. *Diseases of the colon and rectum*. 1990 Oct;33(10):869-73. PubMed PMID: 2209277.
92. Hill J, Clark A, Scott NA. Surgical treatment of acute manifestations of Crohn's disease during pregnancy. *Journal of the Royal Society of Medicine*. 1997 Feb;90(2):64-6. PubMed PMID: 9068432. PubMed Central PMCID: 1296139.
93. Sur MD, Romanoff AM, Greenstein AJ, Greenstein AJ. Laparoscopic ileocolic resection for perforated Crohn's disease in pregnancy. *Journal of Crohn's & colitis*. 2013 Sep 1;7(8):678-9. PubMed PMID: 23352577.
94. Cappell MS. The fetal safety and clinical efficacy of gastrointestinal endoscopy during pregnancy. *Gastroenterology clinics of North America*. 2003 Mar;32(1):123-79. PubMed PMID: 12635415.
95. Brandt LJ, Estabrook SG, Reinius FJ. Results of a survey to evaluate whether vaginal delivery and episiotomy lead to perineal involvement in women with Crohn's disease. *The American journal of gastroenterology*. 1995 Nov;90(11):1918-22. PubMed PMID: 7484992.
96. Ilnyckij A, Blanchard JF, Rawsthorne P, Bernstein CN. Perianal Crohn's disease and pregnancy: role of the mode of delivery. *The American journal of gastroenterology*. 1999 Nov;94(11):3274-8. PubMed PMID: 10566729.
97. Beniada A, Benoist G, Maurel J, Dreyfus M. [Inflammatory bowel disease and pregnancy: report of 76 cases and review of the literature]. *Journal de gynecologie, obstetrique et biologie de la reproduction*. 2005 Oct;34(6):581-8. PubMed PMID: 16208201. Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin et grossesse: presentation de 76 observations et revue de la littérature.
98. Remzi FH, Gorgun E, Bast J, Schroeder T, Hammel J, Philipson E, et al. Vaginal delivery after ileal pouch-anal anastomosis: a word of caution. *Diseases of the colon and rectum*. 2005 Sep;48(9):1691-9. PubMed PMID: 16142432.
99. Ravid A, Richard CS, Spencer LM, O'Connor BI, Kennedy ED, MacRae HM, et al.

- Pregnancy, delivery, and pouch function after ileal pouch-anal anastomosis for ulcerative colitis. *Diseases of the colon and rectum*. 2002 Oct;45(10):1283-8. PubMed PMID: 12394423.
100. Juhasz ES, Fozard B, Dozois RR, Ilstrup DM, Nelson H. Ileal pouch-anal anastomosis function following childbirth. An extended evaluation. *Diseases of the colon and rectum*. 1995 Feb;38(2):159-65. PubMed PMID: 7851170.
101. Hahnloser D, Pemberton JH, Wolff BG, Larson D, Harrington J, Farouk R, et al. Pregnancy and delivery before and after ileal pouch-anal anastomosis for inflammatory bowel disease: immediate and long-term consequences and outcomes. *Diseases of the colon and rectum*. 2004 Jul;47(7):1127-35. PubMed PMID: 15164253. Epub 2004/05/28. eng.
102. Lepisto A, Sarna S, Tiitinen A, Jarvinen HJ. Female fertility and childbirth after ileal pouchanal anastomosis for ulcerative colitis. *The British journal of surgery*. 2007 Apr;94(4):478-82. PubMed PMID: 17310506. Epub 2007/02/21. eng.

ÍNDICE DE ABREVIATURAS

DII – doença inflamatória intestinal
DC – doença de Crohn
CU – colite ulcerosa
HAM – hormona anti-mulleriana
IPAA - anastomose ileo-anal com bolsa ileal
HLA – antígeno leucocitário humano
PPT – parto pré-termo
FDA – *Food and Drug Administration*
5-ASA – 5-aminosalicilato
SNC – sistema nervoso central
6-TG – 6-tioguanina
6-MP – 6-metilmercaptapurina
MTX – metotrexato
Anti-TNF α – anti fator de necrose tumoral alfa
IFX – infliximab
ADA – adalimumab
CPRE – colangiopancreatografia retrógrada endoscópica