

ESCOLA SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SANTA CASA DE MISERICÓRDIA DE  
VITÓRIA – EMESCAM

LUAN GRAMELICH POGIAN  
NATÁCIA CANCIAN ROLDI

**TRATAMENTO DA DOENÇA DE CROHN DURANTE A GRAVIDEZ:  
REVISÃO DE LITERATURA**

VITÓRIA  
2012

LUAN GRAMELICH POGIAN  
NATÁCIA CANCIAN ROLDI

**TRATAMENTO DA DOENÇA DE CROHN DURANTE A GRAVIDEZ:  
REVISÃO DE LITERATURA**

Trabalho de Conclusão de Curso  
apresentado à Escola Superior de  
Ciências da Santa Casa de Misericórdia  
de Vitória – EMESCAM, como requisito  
parcial para obtenção do grau de Médico.

Orientadora: Thaisa de Moraes Ribeiro

VITÓRIA  
2012

LUAN GRAMELICH POGIAN

NATÁCIA CANCIAN ROLDI

**TRATAMENTO DA DOENÇA DE CROHN DURANTE A GRAVIDEZ:  
REVISÃO DE LITERATURA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Medicina da Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória – EMESCAM, como requisito parcial para obtenção do grau de médico.

Aprovado em 21 de novembro de 20 12

COMISSÃO EXAMINADORA

*Thaiza de Moraes Ribeiro*  
Prof.<sup>a</sup> Thaiza de Moraes Ribeiro  
Escola Superior de Ciências da Santa Casa de  
Misericórdia de Vitória – EMESCAM  
Orientadora

*Ana Paula Hamer Sousa Clara*  
Prof.<sup>a</sup> Ana Paula Hamer Sousa Clara  
Escola Superior de Ciências da Santa Casa de  
Misericórdia de Vitória – EMESCAM

*Fabiano Quarto Martins*  
Prof. Fabiano Quarto Martins  
Escola Superior de Ciências da Santa Casa de  
Misericórdia de Vitória – EMESCAM

Luan Gramelich Pogian

Dedico aos meus pais Eli Silva Pogian e Sandra Regina Gramelich Pogian e às  
minhas irmãs.

Natácia Cancian Roldi

Dedico ao meu avô Hilário João Cancian, aos meus pais Roberto Angelo Roldi e  
Maria Margareth Cancian Roldi e à minha irmã Roberta Roldi.

Agradecemos a Deus por sempre ter nos dado força e por hoje estarmos tão perto de completar nosso sonho. À nossa orientadora Thaisa de Moraes Ribeiro pela paciência, pelos ensinamentos e por ser, acima de tudo, uma amiga, e à professora Graça Mattedi por ter nos conduzido no mundo da pesquisa. Agradecemos ao amigo Rafael Cavalcante do Carmo por gentilmente ter feito a revisão gramatical deste trabalho. Por fim, a Maria Margareth Cancian Roldi por ter compartilhado conhecimentos e generosamente ter colaborado com nossa pesquisa.

"Não há fatos eternos, como não há verdades absolutas."

(Friedrich Nietzsche)

## RESUMO

A doença de Crohn é uma doença inflamatória intestinal, que pode acometer todo o tubo digestivo, principalmente o íleo, o cólon e a região perianal. Trata-se de uma enfermidade crônica, com períodos de exacerbação e remissão. Praticamente não há diferença de incidência entre os sexos, sendo mais comum entre judeus e brancos e com maior incidência na faixa etária de 15 a 30 anos, acometendo mulheres em idade fértil. O uso de medicamentos durante o período de concepção e gravidez é causa de grande preocupação para médicos e pacientes. Com objetivo de analisar o tratamento da doença de Crohn durante a gravidez foi elaborada uma revisão da literatura recente. A metodologia empregada foi fundamentada em revisão sistemática a partir de artigos publicados nos últimos cinco anos do início da pesquisa, iniciada em 2010, além de artigos dos anos de 2011 e 2012, de revistas indexadas em bases de dados da área da saúde. Em geral, a maioria dos medicamentos utilizados no tratamento das doenças inflamatórias intestinais não está associada a efeitos adversos significativos, e manter a saúde da mãe continua a ser uma prioridade no manejo dessas pacientes. O tratamento inclui as seguintes classes de medicamentos: Aminossalicilatos, Antibióticos, Corticosteroides, Imunomoduladores (Metotrexato, Azatioprina / 6-mercaptopurina, Ciclosporina / Tacrolimus e Talidomida) e drogas anti-TNF-alfa (Infliximab, Adalimumab e Certolizumab). O Metotrexato e a Talidomida são comprovadamente teratogênicos, sendo ambos contraindicados durante a gravidez (e aleitamento). Portanto, a maioria dos medicamentos utilizados para o tratamento da doença de Crohn é compatível com a gravidez. Manter a doença em remissão é o principal fator determinante de um bom prognóstico para a gestação.

**Palavras-chave:** Doença de Crohn; Gravidez; Tratamento.

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

6-MP = 6-mercaptopurina

6-TNG = Nucleotídeos de Tioguanina

AAP = American Academy of Pediatrics

AZA = Azatioprina

BCG = Bacillus Calmette-Guérin

DNA = Ácido Desoxirribonucleico

ECCO = European Crohn's and Colitis Organisation

FcRns = Fc Receptor of the Neonate

FDA = Food and Drug Administration

MTX = Metotrexato

OTIS = Organization for Teratology Information Specialists

Pmol = Picomol

RNA = Ácido ribonucleico

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	<b>9</b>
1.1 OBJETIVOS .....	12
<b>1.1.1 Objetivo Geral</b> .....	<b>12</b>
<b>1.1.2 Objetivos Específicos</b> .....	<b>12</b>
1.2 JUSTIFICATIVA .....	13
<b>2 METODOLOGIA</b> .....	<b>14</b>
<b>3 TRATAMENTO DA DOENÇA DE CROHN DURANTE A GRAVIDEZ</b> .....	<b>15</b>
3.1 ASPECTOS GERAIS .....	15
3.2 DROGAS .....	17
<b>3.2.1 Aminossalicilatos</b> .....	<b>17</b>
<b>3.2.2 Antibióticos</b> .....	<b>19</b>
3.2.2.1 Metronidazol .....	20
3.2.2.2 Ciprofloxacina .....	21
<b>3.2.3 Drogas Anti-TNF-alfa</b> .....	<b>21</b>
3.2.3.1 Infliximab .....	23
3.2.3.2 Adalimumab .....	26
3.2.3.3 Certolizumab .....	27
<b>3.2.4 Corticosteroides</b> .....	<b>29</b>
<b>3.2.5 Imunomoduladores</b> .....	<b>32</b>
3.2.5.1 Tiopurinas .....	32
3.2.5.2 Metotrexato .....	35
3.2.5.3 Ciclosporina / Tacrolimus .....	36
3.2.5.4 Talidomida / Lenalidomida .....	39
<b>3.2.6 Probióticos</b> .....	<b>40</b>
3.3 TIPO DE PARTO .....	42
3.4 CIRURGIA .....	43
<b>4 DISCUSSÃO</b> .....	<b>44</b>
<b>5 CONCLUSÃO</b> .....	<b>50</b>
<b>REFERÊNCIAS</b> .....	<b>51</b>

## 1 INTRODUÇÃO

A doença de Crohn é uma doença inflamatória intestinal, que pode acometer todo o tubo digestivo, principalmente o íleo, o cólon e a região perianal (DROSSMAM et al., 2006; NIELSEN et al., 2010). Trata-se de uma enfermidade crônica, com períodos de exacerbação e remissão, decorrente de uma interação entre fatores genéticos, ambientais e imunológicos. A etiologia precisa é desconhecida, portanto uma terapia causal ainda não está disponível. (VAN ASSCHE et al., 2009a)

O quadro clínico mais comum consiste em diarreia, obstrução intestinal, dor abdominal, formação de fístulas, abscessos e fissuras, que dependem da extensão, localização e gravidade da inflamação. (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2007)

Não existe exame padrão ouro para o diagnóstico da doença de Crohn. O diagnóstico é confirmado pela avaliação clínica e uma combinação de investigações radiológicas, endoscópicas, histológicas e bioquímicas. (VAN ASSCHE et al., 2009a)

Lesões ulceradas, entremeadas com áreas de mucosa normal e acometimento focal descontínuo e assimétrico são achados endoscópicos. A histopatologia pode mostrar acometimento transmural, padrão segmentar e presença de granulomas não caseosos. Estes, porém, são encontrados em apenas 20% dos casos. (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2007)

A incidência da doença de Crohn tem aumentado de forma significativa, de 4,1 em 1978-1982 para 10,7 por 100.000 pessoas-ano em 1998-2002 (NIELSEN et al., 2010). Praticamente não há diferença de incidência entre os sexos, sendo a doença mais comum entre judeus e brancos e com maior incidência na faixa etária de 15 a 30 anos (DROSSMAN et al., 2006), acometendo mulheres em idade fértil. Há também um segundo pico de incidência, menos frequente, entre a 5ª e a 6ª década.

Portanto, por se tratar de uma doença com incidência crescente e com pico de incidência em adultos jovens, gestantes com doença de Crohn têm sido cada vez mais frequentes. Algumas das preocupações em relação às gestantes com doença

de Crohn são a morbimortalidade neonatal, a ocorrência de malformações congênitas e a exacerbação da doença durante este período. É, portanto, uma condição clínica cuja gestão requer uma grande dose de atenção. (CORREIA et al., 2010)

Além disso, estudos populacionais demonstraram um risco aumentado de parto prematuro, neonatos com baixo peso e menor tamanho para a idade gestacional. Cesarianas também são mais comuns. O aumento das anomalias congênitas ainda não está comprovado e pode estar relacionado à utilização da medicação (MAHADEVAN, 2009). O controle adequado da atividade da doença parece ser o principal fator prognóstico durante a gravidez. Não há relatos de maior risco de complicações maternas, tais como hipertensão e proteinúria. (CORREIA et al., 2010)

Apesar de ser considerada uma gravidez de alto risco, as complicações não são observadas na maioria das mulheres grávidas com doença de Crohn (CORREIA et al., 2010). Riis et al. (2006), em um estudo de coorte analisando 508 gestantes com doença inflamatória intestinal antes e após a gravidez, não observaram diferenças no padrão da doença ou da necessidade de cirurgia, mas identificaram uma redução no número de exacerbações clínicas após a gestação.

Quando a concepção ocorre em um período de remissão, cerca de 30% das pacientes podem apresentar exacerbação da doença durante a gravidez, o que é similar às pacientes não grávidas acompanhadas por nove meses. Por outro lado, se a concepção ocorre em um momento em que a doença está ativa, dois terços podem ter atividade persistente e até agravamento do quadro. Ressalta-se, então, a importância do aconselhamento à paciente sobre o melhor momento para engravidar, ou seja, quando a doença está em remissão. (VAN ASSCHE et al., 2009a)

Em geral, as mulheres com doença de Crohn parecem ter taxas de fertilidade similar às taxas populacionais (MAHADEVAN, 2009), havendo, no entanto, discordâncias em relação a tal hipótese. Segundo Van Assche et al. (2009a) há indícios de que a doença de Crohn na fase inativa, não afeta a fertilidade; porém, quando na fase ativa, leva à sua redução, pois parece haver uma inflamação das trompas, além da

doença perianal, que leva à dispareunia. Quando se submetem a cirurgia apresentam maior risco para disfunção tubária.

Com relação à disfunção sexual, as mulheres acometidas pela doença de Crohn apresentam comprometimento da função, independentemente da atividade da doença, sendo a depressão um fator preponderante. (TIMMER; BAUER; DIGNASS, 2007)

## 1.1 OBJETIVOS

### 1.1.1 Objetivo Geral

Revisar o tratamento da doença de Crohn durante a gravidez através da literatura disponível recente.

### 1.1.2 Objetivos Específicos

- Avaliar os medicamentos disponíveis para o tratamento da doença de Crohn durante a gravidez;
- Analisar os medicamentos estudados quanto aos efeitos positivos e negativos sobre a gestação.

## 1.2 JUSTIFICATIVA

O uso de medicamentos durante o período de concepção e gravidez é causa de grande preocupação para médicos e pacientes. A manutenção da saúde da mãe continua a ser uma prioridade na gestão dessas pacientes (MAHADEVAN, 2009). Portanto, faz-se necessária, uma revisão da bibliografia mais recente sobre o tratamento da referida doença durante a gravidez, visto que, nesses casos, a conduta deve ser diferenciada, a fim de melhor conduzir a gestação, evitando intercorrências.

## 2 METODOLOGIA

Para a obtenção dos artigos, adotou-se a técnica de revisão sistemática da literatura mais recente sobre o tratamento da doença de Crohn durante a gestação.

Foram coletados dados, a partir de artigos publicados nos últimos cinco anos do início da pesquisa (2010) e acrescentados artigos dos anos de 2011 e 2012, sendo então, utilizados apenas artigos publicados entre os anos de 2006 e 2012, nas revistas indexadas nos mecanismos de busca Pubmed e Portal da CAPES. Além desses bancos de dados, foram feitas buscas específicas no periódico *The American Journal of Gastroenterology* e guidelines da *European Crohn's and Colitis Organisation* (ECCO).

Incluíram-se na pesquisa artigos publicados na língua inglesa, à exceção do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde sobre doença de Crohn, publicado em português.

### 3 TRATAMENTO DA DOENÇA DE CROHN DURANTE A GRAVIDEZ

#### 3.1 ASPECTOS GERAIS

Em geral, a maioria dos medicamentos utilizados no tratamento das doenças inflamatórias intestinais não está associada a efeitos adversos significativos, e manter a saúde da mãe continua a ser uma prioridade no manejo dessas pacientes. (MAHADEVAN, 2009)

A *Food and Drug Administration* (FDA) classifica a segurança das medicações utilizadas na gravidez em cinco categorias, conforme a tabela abaixo:

Tabela 1 – Classificação da FDA quanto à segurança de medicamentos durante a gravidez

Classificação	Descrição
A	Estudos adequados e bem controlados falharam em demonstrar risco ao feto durante o primeiro trimestre da gravidez (e não há nenhuma evidência de risco em trimestres posteriores).
B	Estudos de reprodução animal não demonstraram risco fetal, mas não existem estudos adequados e bem controlados em mulheres grávidas ou Estudos de reprodução em animais demonstraram um efeito adverso, mas estudos adequados e bem controlados em mulheres grávidas não demonstraram um risco para o feto durante o primeiro trimestre de gravidez (e não há nenhuma evidência de risco em trimestres posteriores).
C	Estudos de reprodução em animais demonstraram efeitos adversos sobre o feto, mas não existem estudos adequados e bem controlados em seres humanos, e os benefícios resultantes da utilização do medicamento em mulheres grávidas podem ser aceitáveis apesar de seus riscos potenciais ou Não existem estudos com animais de reprodução e não existem estudos adequados e bem controlados em humanos.
D	Há evidência positiva de risco fetal humano de reações adversas com base em dados investigacionais ou de experiência ou de estudos em seres humanos, mas os benefícios do uso da droga em mulheres grávidas podem ser aceitáveis a despeito dos riscos.
X	Estudos em animais ou seres humanos demonstraram anormalidades fetais ou há risco fetal baseado na experiência humana ou ambos, e o risco da utilização do fármaco em uma mulher grávida claramente não compensa qualquer possível benefício.

Fonte: Vermeire et al. (2012)

O tratamento da doença de Crohn durante a gravidez inclui as seguintes classes de medicamentos: Aminossalicilatos, Antibióticos, Corticosteroides, Imunomoduladores (Metotrexato, Azatioprina / 6-mercaptopurina, Ciclosporina / Tacrolimus e Talidomida), drogas anti-TNF-alfa (Infliximab, Adalimumab e Certolizumab) e probióticos. (MOFFATT; BERNSTEIN, 2007)

## 3.2 DROGAS

### 3.2.1 Aminossalicilatos

Os aminossalicilatos orais (Mesalazina ou Sulfassalazina) foram classicamente indicados para serem utilizados como uma terapia de primeira linha para pacientes com doença de Crohn ativa leve a moderada. No entanto, a *European Crohn's and Colitis Organisation* (ECCO) declarou recentemente que os aminossalicilatos orais não são recomendados para doença leve e moderada. Assim, fica evidente que há dados conflitantes sobre a eficácia dos aminossalicilatos orais em doença de Crohn ativa, e sua utilização no tratamento da doença leve a moderada tem sido debatida. (SANDBORN; FEAGAN; LICHTENSTEIN, 2007)

Doença ileal, ileocolônica ou colônica tem sido comumente tratada, na prática clínica, com Mesalazina, por via oral, 2,4 - 4,8 g por dia. A Sulfassalazina tem sido utilizada para a doença ileocolônica ou colônica, na dose de 3 - 6 g por dia, via oral, em doses divididas. Novas evidências sugerem que o tratamento com Mesalazina é minimamente ativo quando comparado com o placebo, e é menos ativo do que a Budesonida ou corticosteroides convencionais. Alternativamente, Metronidazol, em uma dose de 10 - 20 mg/kg/dia, tem sido utilizado em uma parcela de pacientes que não respondem à Sulfassalazina. (LICHTENSTEIN; HANAUER; SANDBORN, 2009)

A Sulfassalazina tem um início de ação mais lento do que a Prednisona ou Metilprednisolona e é substancialmente menos eficaz. Como terapia adjuvante, a Sulfassalazina não é mais eficaz do que a Prednisona sozinha, nem é poupadora de esteroides (SANDBORN; FEAGAN; LICHTENSTEIN, 2007). Embora menos ativa que os corticosteroides, aproximadamente metade dos pacientes alcançam uma remissão clínica. A Sulfassalazina não tem sido consistente e ativa para os pacientes com doença ativa limitada ao intestino delgado. Não se tem usado aminossalicilatos para tratamento da doença de Crohn devido à sua eficácia limitada, porém, na colite ulcerativa, essas drogas ainda têm demonstrado benefícios. (LICHTENSTEIN; HANAUER; SANDBORN, 2009)

A maioria dos efeitos colaterais da Sulfassalazina (dor de cabeça, dor epigástrica, náuseas, vômitos, febre, hepatite, hemólise autoimune, anemia aplástica, leucopenia, agranulocitose, deficiência de folato, pancreatite) pode ser atribuída à absorção sistêmica de sulfapiridina. (SANDBORN; FEAGAN; LICHTENSTEIN, 2007)

Todos os aminossalicilatos (Sulfassalazina, Mesalazina, Balsalazide) são categoria B da FDA na gravidez, exceto a Olsalazina, que é categoria C. Todos eles e seus metabólitos ativos atravessam livremente a placenta. No entanto, os dados em animais e humanos não demonstraram qualquer teratogenicidade consistente. (MOFFATT; BERNSTEIN, 2007)

Segundo Beaulieu e Kane (2011), em dois estudos separados com mulheres que tomavam 2 a 3 g de 5-aminossalicilatos por dia, tanto para doença de Crohn como para colite ulcerativa, não houve maior incidência de anomalias fetais nas mulheres expostas do que em não expostas.

A Sulfassalazina é composta de ácido 5-aminossalicílico ligado à sulfapiridina. Relatos de caso iniciais sugeriram teratogenicidade, com evidência de doença cardiovascular, malformações no trato geniturinário e defeitos neurológicos. No entanto, um estudo maior, com 181 mulheres grávidas, não notou um aumento na incidência de anomalias congênitas (MAHADEVAN, 2009). Sabe-se que, apesar de a Sulfassalazina e seus metabólitos atravessarem a placenta e serem excretados no leite materno, não foram encontradas quaisquer anomalias fetais em vários estudos. (BEAULIEU; KANE, 2011)

A Sulfassalazina possui um efeito anti-folato, relacionado com a inibição competitiva da enzima folato conjugase. Dessa forma, as mulheres são encorajadas a suplementar a dieta com folato (2 mg/dia), para prevenção de defeitos do fechamento do tubo neural. (VAN ASSCHE et al., 2009b)

A Mesalazina também provou ser segura durante a gravidez, para doses de até 3 g/dia, mas a segurança de doses maiores é incerta (VAN ASSCHE et al., 2009b). Dois estudos prospectivos controlados têm mostrado que a Mesalazina não tem efeito teratogênico na gravidez, mesmo se a exposição ocorre no primeiro trimestre.

O maior desses estudos inclui dados sobre 165 mulheres expostas durante a gestação. Não foi constatado nenhum aumento nas malformações maiores, quando comparados à um grupo de controle a partir da população geral. No entanto, verificou-se um aumento estatisticamente significativo nos partos prematuros (13% contra 5%) e uma diminuição no peso ao nascer (3,2 versus 3,4 kg). (MOFFATT; BERNSTEIN, 2007)

A amamentação tem sido raramente associada com diarreia no lactente, por isso as crianças devem ser observadas para uma alteração persistente no número de evacuações (VERMEIRE et al., 2012; MAHADEVAN, 2009). Dessa forma, a Sulfassalazina é considerada segura durante a amamentação e não é um risco para kernicterus no recém-nascido, como foi previamente pensado. (MOFFATT; BERNSTEIN, 2007)

### 3.2.2 Antibióticos

Os antibióticos são frequentemente utilizados para induzir a remissão da doença de Crohn leve a moderada. Eles também são importantes para o tratamento da retocolite ulcerativa, doença de Crohn com acometimento colônico, tratamento de fístulas, supercrescimento bacteriano, abscessos abdominais, infecções ao redor do ânus e áreas genitais, infecções secundárias com organismos como o *Clostridium difficile*, além de complicações pós-operatórias. A interrupção dos antibióticos induz recaída da doença e, como resultado, a terapia de longo prazo é necessária, o que acarreta um risco de efeitos secundários. (PITHADIA; JAIN, 2011)

Os antibióticos utilizados como padrão para induzir remissão da doença de Crohn são a Ciprofloxacina e o Metronidazol. Pequenos estudos relataram que ambos produziram taxas de remissão da doença de cerca de 70% em um ano. Contudo, em estudos de comparação com os corticosteroides, não foram claramente identificados quaisquer benefícios adicionais dos antibióticos para a doença de Crohn leve a moderada. Pesquisas adicionais são necessárias para esclarecer essa questão. (PITHADIA; JAIN, 2011)

Dados experimentais e clínicos demonstraram que as bactérias do cólon podem iniciar ou perpetuar a inflamação na doença inflamatória intestinal. O Metronidazol tem sido utilizado com algum sucesso em pacientes com doença de Crohn em uma dose de 10 - 20 mg/kg/dia. Pacientes com inflamação perianal grave responderam ao tratamento com Metronidazol, sentiram menos dor e sensibilidade, e eventualmente, foi observado diminuição do eritema e edema, bem como cicatrização de feridas. (PITHADIA; JAIN, 2011)

### 3.2.2.1 Metronidazol

O Metronidazol é considerado uma droga de baixo risco durante a gravidez (classe B da FDA). Vários estudos têm sugerido que o seu uso pré-natal não está associado a defeitos congênitos. (VERMEIRE et al., 2012)

Em um grande estudo de coorte prospectivo com 250 mulheres expostas ao Metronidazol no primeiro trimestre da gravidez, não houve diferença entre os resultados da gestação, defeitos congênitos graves ou peso ao nascer quando comparados com 608 pacientes com idade de controle correspondentes. (MOFFATT; BERNSTEIN, 2007)

Um estudo caso-controle de base populacional constatou que o risco teratogênico foi baixo, mas crianças de mulheres expostas ao Metronidazol no segundo para terceiro mês de gravidez tiveram maiores taxas de lábio leporino com ou sem fenda palatina. Este aumento, no entanto, foi leve e acredita-se não ser clinicamente significativo. (MAHADEVAN, 2009)

O Metronidazol é excretado no leite materno, e a amamentação durante o uso deste medicamento não é recomendada (VERMEIRE et al., 2012). Segundo a *American Academy of Pediatrics* (AAP), se uma única dose de Metronidazol é dada, a amamentação deve ser suspensa por 12 a 24 horas. (MAHADEVAN, 2009)

### 3.2.2.2 Ciprofloxacina

Quinolonas são drogas categoria C da FDA que devem ser evitadas, uma vez que exercem um maior risco de artropatia em articulações que suportam peso, devido a sua elevada afinidade por osso e cartilagem. (VERMEIRE et al., 2012; MAHADEVAN, 2009)

Alterações músculo-esqueléticas foram observadas após a exposição às quinolonas durante a gravidez em estudos com animais. Estudos em humanos, porém, não mostraram um aumento do risco de aborto espontâneo ou malformações congênitas (VERMEIRE et al., 2012). Um estudo prospectivo controlado com 200 mulheres expostas às quinolonas e um estudo de coorte de base populacional com 57 mulheres expostas às quinolonas não encontraram um risco aumentado de malformações congênitas. No geral, acredita-se que o risco seja mínimo, mas dado a existência de alternativas mais seguras, o medicamento deve ser evitado durante a gravidez. (MAHADEVAN, 2009)

Embora os dados sobre aleitamento materno sejam limitados, o aleitamento durante o uso das quinolonas provavelmente seja seguro. (VERMEIRE et al., 2012)

### 3.2.3 Drogas anti-TNF-alfa

Assim como acontece em outras doenças autoimunes, na doença de Crohn há uma superprodução de TNF-alfa por monócitos e macrófagos nos tecidos inflamados, principalmente nas camadas mais profundas da lâmina própria e submucosa. Por esse motivo, as drogas anti-TNF-alfa (biológicos) são usadas no tratamento dessa doença, para induzir remissão e manutenção da remissão, sobretudo nas formas fistulizantes. As mais usadas são: Infliximab, Adalimumab e com menos frequência o Certolizumab. (LEE; FEDORAK, 2010)

A imunidade fetal é adquirida por transporte ativo (seletivo) de IgG materna e está no seu ápice perto da hora do nascimento. Portanto, é aconselhável que se agende tratamento com drogas anti-TNF-alfa (anticorpos monoclonais) fora do terceiro trimestre (LEE; FEDORAK, 2010). O tratamento com anticorpos anti-TNF pode ser considerado seguro, no período pré-concepção e na primeira metade da gravidez, pois, como já mencionado, os anticorpos IgG não atravessam a placenta no primeiro trimestre da gravidez. O transporte transplacentário de IgG ocorre no final do segundo trimestre e principalmente no terceiro trimestre de gestação. A transferência materna de IgG durante o último trimestre da gravidez fornece ao recém-nascido uma imunidade adquirida suficiente para se defender, enquanto o seu próprio sistema imunológico está se tornando totalmente funcional. Outros tipos de imunoglobulinas não atravessam a placenta. (VERMEIRE et al., 2012)

Em uma revisão sobre o uso dos biológicos durante a gravidez e seu efeito sobre o desenvolvimento do sistema imunitário, os investigadores concluíram que existem evidências insuficientes para justificar a utilização seletiva de um agente biológico em detrimento de outro, devido ao desconhecimento dos riscos envolvidos em sua utilização. Apesar de existirem poucos estudos sobre o uso dos anti-TNF-alfa durante a gravidez, dentro de um conjunto de dados existente não houve aumento nas malformações evidentes. (GISBERT, 2010)

Vermeire et al. (2012) afirmam que receptores de TNF-alfa são encontrados no útero, na placenta e no embrião. Relatam, ainda, que em um estudo em que ratos foram submetidos à expressão de TNF-alfa, não foram encontradas diferenças na morfologia dos filhotes ou no tamanho da ninhada de camundongos.

O estudo PIANO, iniciado em novembro de 2009, seguiu a gravidez e os filhos de mães tratadas com Infliximab, Adalimumab e Certolizumab. Não houve diferenças significativas em relação a complicações durante a gestação, parto, peso ao nascer e malformações congênitas em comparação com as mães e suas crianças não expostas (MAHADEVAN et al., apud LEE; FEDORAK, 2010). Em geral, estudos de longo prazo não estão disponíveis, e o número de crianças acompanhadas é pequeno, tornando-se difícil auferir conclusões consistentes. No entanto, os agentes

anti-TNF usados durante a gravidez são considerados seguros pela FDA e pela European Crohn's and Colitis Organisation. (LEE; FEDORAK, 2010)

### 3.2.3.1 Infiximab

Segundo Dretzke et al. (2011), o Infiximab (Remicade) é recomendado para o tratamento de pacientes com doença de Crohn grave que preencham todos os três seguintes critérios:

- Doença ativa grave, com debilitado estado geral, perda de peso, febre, dor abdominal de forte intensidade e fezes diarreicas diárias;
- Refratariedade ao tratamento com fármacos imunomoduladores (por exemplo, Azatioprina, 6-Mercaptopurina ou Metotrexato) e corticosteroides, ou que tenham apresentado intolerância a esses tratamentos;
- Pacientes para os quais a cirurgia é inadequada, por exemplo, em razão da doença difusa e/ou de risco da síndrome do intestino curto.

Pacientes com doença fistulizante e perianal podem ser tratados com antibióticos ou imunossupressores. O Infiximab pode ser usado quando a doença de Crohn é grave e ativa, e as fístulas são refratárias a outros tratamentos. (DRETZKE et al., 2011)

O Infiximab é um anticorpo humano monoclonal quimérico (STENGEL; ARNOLD, 2008), que se liga com elevada afinidade a formas solúveis e transmembranares do TNF, impedindo-o de se ligar a um dos dois receptores possíveis, TNF-R1 ou TNF-R2. Assim, inibe a atividade funcional do TNF. (LEE; FEDORAK, 2010)

O Infiximab está disponível como Remicade 100 mg. É administrado por via intravenosa durante um período de 2 horas. Os pacientes devem ser observados por pelo menos 1 - 2 horas após a infusão, pois reações adversas relacionadas à infusão da droga podem acontecer. Equipamento de emergência (como a adrenalina) deve estar disponível (DRETZKE et al., 2011). Para indução da remissão, administra-se na dose de 5 mg/kg, com intervalo de 0, 2 e 6 semanas.

Para manutenção da remissão, a dose é de 5 mg/kg a cada 8 semanas. Entretanto, se a resposta ao tratamento for inadequada, pode-se aumentar a dosagem até 10 mg/kg ou diminuir o intervalo posológico (menor que 8 semanas). (LEE; FEDORAK, 2010)

Cada vez mais utilizado para tratar mulheres grávidas, o Infliximab é listado como um medicamento classe B da FDA, isto é, não há relatos de toxicidade em seres humanos. Porém, os dados sobre a sua segurança durante a gestação são escassos. O rótulo do produto informa que "não se sabe se o Infliximab pode causar danos fetais quando administrado em mulheres grávidas". (STENGEL; ARNOLD, 2008)

O Infliximab é um anticorpo IgG1 (molécula grande), não atravessa a placenta no primeiro trimestre da gravidez, mas a cruza de forma muito eficiente no segundo e terceiro trimestre (MOFFATT; BERNSTEIN, 2007). Embora isso proteja o bebê da exposição durante o período crucial da organogênese, há uma passagem transplacentária de Infliximab no terceiro trimestre, fazendo com que o anticorpo esteja presente na criança por vários meses após o nascimento. São necessários de 2 a 7 meses para a criança obter níveis indetectáveis de Infliximab sérico. Este fato demonstra que os anticorpos IgG1 são muito eficientes em cruzar a placenta no terceiro trimestre, mas o sistema retículo-endotelial infantil é muito imaturo para efetivamente limpar o anticorpo com rapidez. (CORREIA et al., 2010; MAHADEVAN, 2009)

Stengel e Arnold (2008) sugerem que gestantes devem evitar tratamento com Remicade após trinta semanas de gestação e, se necessário, a futura mãe pode se beneficiar dos corticosteroides para controlar a atividade da doença até o parto. Kane et al. (2009), relataram que os níveis de Infliximab em recém-nascidos eram indetectáveis quando o tratamento foi interrompido em torno de 30 semanas de gestação.

Não há muitas evidências de efeitos negativos óbvios sobre o sistema imunológico da criança, visto que há uma resposta normal à vacinação no primeiro ano de vida (MOFFATT; BERNSTEIN, 2007). Entretanto, Cheent et al. (2010), relataram um

caso de uma senhora de 28 anos com doença de Crohn refratária, tratada com Infliximab durante a gravidez. Seu bebê nasceu saudável e recebeu a vacina BCG com 3 meses de idade. Logo após a vacinação, a criança ficou doente e morreu aos 4,5 meses. No *post-mortem*, a causa da morte foi atribuída a uma complicação incomum da vacina BCG, conhecida como BCG disseminada.

Teoricamente, a amamentação é segura durante a terapia com Infliximab, pois as grandes moléculas desse anticorpo são inativadas pelas enzimas do trato gastrointestinal da criança. Além disso, dois relatos de casos têm demonstrado que os níveis de Infliximab no leite materno são consistentemente menores do que os limites detectáveis. (MOFFATT; BERNSTEIN, 2007)

Crescentes evidências sugerem que o Infliximab é de baixo risco na gravidez. Em um estudo recente, as taxas de aborto e de complicações neonatais não foram significativamente diferentes daquelas apresentadas entre as gestantes não tratadas com Infliximab. Em uma série de 10 mulheres com manutenção do uso do Remicade durante a gravidez, o desfecho foi: todos nascidos vivos, sem malformações congênitas relatadas; três nascimentos ocorreram antes de 37 semanas e uma criança tinham baixo peso ao nascer (MAHADEVAN, 2009). Existem poucos relatos isolados de malformações associadas, entre as quais constam: anomalias vertebrais, atresia anal, atresia de esôfago, defeitos cardíacos e anomalias renais. Não obstante a existência de tais relatos, a maioria dos estudos favorece o uso do Remicade durante este período. Portanto, esforços devem ser feitos para controlar a doença durante a gravidez, pois a atividade da doença mais intensa representa um risco para a gestante e para o feto. (CORREIA et al., 2010)

Conclui-se então que os limitados estudos disponíveis sugerem que os benefícios do Infliximab na indução e manutenção da remissão da doença de Crohn em pacientes grávidas podem ultrapassar os riscos, para o feto, da exposição ao medicamento. (STENGEL; ARNOLD, 2008)

### 3.2.3.2 Adalimumab

O Adalimumab (Humira) é um medicamento categoria B da FDA (não há relatos de toxicidade em seres humanos). É aprovado para indução da remissão e manutenção da remissão na doença de Crohn. Três casos clínicos documentaram o sucesso do uso do Adalimumab para tratar doença de Crohn durante a gravidez, porém os estudos sobre a segurança do medicamento durante a gestação são escassos. (MAHADEVAN, 2009)

O Adalimumab está disponível como Humira 40 mg, solução subcutânea (DRETZKE et al., 2011). Para indução da remissão da doença a dosagem é de 160 mg na semana zero e de 80 mg na segunda semana. Na manutenção da remissão, usa-se 40 mg a cada duas semanas. (LEE; FEDORAK, 2010)

O Humira está indicado para o tratamento da doença de Crohn ativa grave, em pacientes que não responderam mesmo após um ciclo completo e adequado de tratamento com um corticosteroide e / ou imunossupressor, ou que apresentam intolerância ou contraindicações médicas para tais terapias. Para a indução da remissão da doença, o Humira deve ser administrado em combinação com os corticosteroides. (DRETZKE et al., 2011)

O Adalimumab é um anticorpo monoclonal completamente humanizado do isotipo IgG1 (COBURN; WISE; SCHWARTZ, 2006). Os mecanismos e a taxa de transferência transplacentária são comparáveis aos do Infliximab. Um estudo recente mostrou que os bebês nascidos de mães que receberam Adalimumab até 56 dias antes do parto têm níveis terapêuticos de Adalimumab no sangue do cordão e no soro até 7 semanas após o nascimento. (VERMEIRE et al., 2012)

As estruturas moleculares do Adalimumab e Infliximab permitem pouca transferência placentária durante o primeiro trimestre, mas essa transferência não pode ser excluída durante os segundo e terceiro trimestres. Portanto, a interrupção do tratamento com Adalimumab antes do terceiro trimestre é recomendada. (JURGENS et al., 2010)

Há relatos de caso que documentam o uso bem sucedido do Adalimumab para o tratamento de doença de Crohn durante a gravidez, incluindo um em que uma

paciente recebeu doses semanais do medicamento durante toda gravidez, um total de 38 doses. Existe um estudo da *Organization for Teratology Information Specialists* (OTIS) com 123 gestantes expostas ao Humira, no qual foi constatado que as taxas de aborto espontâneo, natimortos, parto prematuro e malformações congênitas foram semelhantes às da população em geral. (VAN ASSCHE et al., 2009b)

Pequenos estudos com animais (macacos), durante a gestação, não demonstraram efeitos adversos do Adalimumab. Há um relato de caso inglês que descreve o sucesso do uso da droga, quando iniciado antes da concepção e mantido durante toda a gravidez. (MYLONAKI et al., 2006)

Um relato de caso publicado sobre o uso bem sucedido do Adalimumab na gravidez descreveu uma paciente com doença de Crohn grave ativa na concepção. Ela começou a ser tratada com Adalimumab um mês antes da concepção e o resultado foi um recém-nato com peso adequado para idade gestacional, sem visíveis anomalias congênitas. Uma série de casos recentes sugere a segurança da droga em fetos de mulheres tratadas para doença de Crohn. (BEAULIEU; KANE, 2011)

Biológicos são considerados compatíveis com a amamentação, mas não existem dados humanos publicados sobre Adalimumab e amamentação no momento. (BEAULIEU; KANE, 2011)

Em resumo, as gestações relatadas em pacientes expostas ao Adalimumab resultaram em partos sem complicações, a termo e sem malformações, o que sugere que o Adalimumab, assim como Infliximab, é de baixo risco na gravidez. (GISBERT, 2010)

### 3.2.3.3 Certolizumab

Assim como as outras drogas anti-TNF-alfa, o Certolizumab também é utilizado para indução da remissão e manutenção da remissão da doença de Crohn. As dosagens

para tais objetivos são: 400 mg nas semanas zero, 2 e 4 (indução da remissão) e 400 mg a cada 4 semanas para manutenção da remissão. (LEE; FEDORAK, 2010)

O Certolizumab (Pegol) difere do Infliximab e do Adalimumab, uma vez que se trata de um fragmento Fab de um anticorpo monoclonal anti-TNF-alfa em vez de um anticorpo IgG1 humano inteiro (GISBERT, 2010). Como ele não tem uma porção Fc, ele não é ativamente transportado através da placenta como o Infliximab e o Adalimumab. Os anticorpos totais IgG atravessam a placenta via receptores específicos neonatais (FcRns). (OUSSALAH; BIGARD; PEYRIN-BIROULET, 2009)

Estudos em animais relataram transferência placentária muito menor dos fragmentos Fab de anticorpos do que de anticorpos IgG inteiros. Entretanto dados em seres humanos ainda não estão disponíveis (VERMEIRE et al., 2012). Caso essa falta de transferência placentária demonstre-se também em seres humanos, isso pode ser uma vantagem para a utilização do Certolizumab na mulher grávida em detrimento de outras terapias biológicas (tais como o Infliximab ou Adalimumab). Assim, alguns autores têm recomendado limitar o Infliximab / Adalimumab, no terceiro trimestre, e continuar com o Certolizumab na programação até o parto. (GISBERT, 2010)

No entanto, existe uma preocupação de que o Certolizumab possa ser capaz de atravessar a placenta de forma passiva em níveis baixos durante o primeiro trimestre, justamente o período da organogênese. (MAHADEVAN, 2009; BEAULIEU; KANE, 2011)

Como o Pegol é um agente relativamente novo, não existem muitos dados publicados sobre o seu uso na gravidez (GISBERT, 2010). Oussalah, Bigard e Peyrin-Biroulet (2009) relataram o caso de uma mulher de 22 anos portadora de doença de Crohn há 4 anos, que foi tratada com sucesso utilizando Pegol durante o primeiro e terceiro trimestres. Deu à luz um bebê normal, sem malformações aparentes.

Duas pacientes com doença de Crohn receberam Certolizumab durante a gravidez. Ambas as pacientes receberam a droga durante as duas semanas que antecederam o parto. Os níveis séricos do medicamento nas mães foram altos, mas o nível sérico

dos bebês e do sangue do cordão umbilical foi baixo no dia do nascimento. (MAHADEVAN, 2009)

Apesar da falta de estudos concretos a respeito da segurança do Certolizumab durante a gestação, o Pegol pode ser considerado de baixo risco antes da concepção e durante a gravidez, além de compatível com a amamentação. (VERMEIRE et al., 2012)

### 3.2.4 Corticosteroides

O uso de corticosteroides é comum na doença inflamatória intestinal, sendo altamente eficaz em induzir a remissão clínica na doença de Crohn ativa. No entanto, seu principal papel terapêutico no tratamento da doença inflamatória intestinal é diminuir a intensidade da inflamação, pois os corticosteroides são ineficazes em manter a remissão ou curar lesões da mucosa. (ANEJA, 2011)

Os corticosteroides são drogas da categoria C da FDA. Atravessam a placenta e entram no leite materno em concentrações variadas, dependendo do subgrupo de esteróides (BRIGGS, apud MOFFATT, 2007, p. 4). Segundo Van Assche et al. (2009b), apesar de os corticosteroides atravessarem a barreira placentária, eles são rapidamente convertidos em metabólitos menos ativos pela 11-hidroxigenase placentária, resultando em baixas concentrações no sangue fetal. Prednisona e Prednisolona são mais rapidamente metabolizadas do que compostos alternativos, sendo, portanto, preferíveis no tratamento de gestantes. (VERMEIRE et al., 2012)

Em estudos com animais, existe uma forte associação entre exposição no primeiro trimestre aos corticosteroides e presença de fissura em lábio e palato. Nos seres humanos, apesar de dezenas de relatos de casos e série de casos levantarem a hipótese de diferentes malformações fetais relacionadas à exposição aos esteróides, não há nenhum estudo consistente demonstrando essa associação. Apenas três pequenos estudos de coorte controlados têm mostrado aumentos estatisticamente

significativos na fissura de lábio e palato em gestações expostas aos corticóides no primeiro trimestre. (MOFFATT; BERNSTEIN, 2007)

Um estudo prospectivo controlado com 311 mulheres que receberam corticóides durante o primeiro trimestre de gestação não notou um aumento da taxa de anomalias importantes e nenhum caso de fissura oral foi detectado (GUR, apud MAHADEVAN, 2009). Já Vermeire et al. (2012), em um estudo de revisão bibliográfica, notaram que o tratamento sistêmico com corticosteroides durante o primeiro trimestre de gestação demonstrou um ligeiro aumento na incidência de fissuras orais, de 1/1.000 para 1,3-3,3/1.000 nascidos vivos (OR 1.45, 95% CI 0.80–2.60).

Hviid e Nielsen (2011), em um estudo retrospectivo realizado na Dinamarca, selecionaram 832.636 gestantes, das quais 51.973 usaram corticosteroides durante o primeiro trimestre de gestação e 121.690 durante o segundo ou terceiro trimestres. Um total de 1.232 recém nascidos foram diagnosticados com fendas orofaciais isoladas (ou seja, lábio leporino, fenda palatina ou lábio leporino e fenda palatina), incluindo 84 casos onde o recém nascido foi exposto durante o primeiro trimestre. O estudo concluiu que não há um risco aumentado de fissuras orofaciais em usuárias de corticosteroides durante a gestação e que essa classe de medicamentos é relativamente segura durante a gravidez.

Vermeire et al. (2012), relataram que se acredita que os corticosteroides sejam seguros durante a gestação em doses de até 15 mg por dia. Doses mais elevadas aumentam o risco de infecção e parto prematuro.

O tratamento da doença de Crohn geralmente é iniciado com doses iniciais de Prednisona entre 40 e 60 mg por dia, doses mais elevadas raramente são mais eficazes. A dose deve ser reduzida ao longo de semanas a meses. Mesmo com essa redução paulatina, deve-se tentar minimizar ao máximo a duração do tratamento com corticosteroides. Quando os sintomas melhorarem, deve-se reduzir a dose de Prednisona em 5 a 10 mg por semana, até atingir a dosagem de 15 a 20 mg por dia. Esta dosagem é então reduzida em 2,5 a 5 mg por semana até que a droga seja interrompida. O objetivo do tratamento é remover os corticosteroides

dentro de um intervalo relativamente curto, enquanto a doença se mantém em remissão. (PITHADIA; JAIN, 2011)

Usuárias de corticosteroides a longo prazo podem desenvolver dependência, bem como recaídas clínicas. Além disso, a utilização prolongada da droga está associada com osteopenia e osteoporose, intolerância à glicose e diabetes mellitus, aumento da pressão intra-ocular, glaucoma e infecções graves (ANEJA, 2011). Além do risco de diabetes gestacional e ruptura prematura de membranas, Mahadevan (2009) cita o risco de insuficiência adrenal em recém-nascidos filhos de mãe usuárias de corticosteroides.

Enquanto a segurança da Budesonida inalada ou intranasal (categoria B da FDA) durante a gravidez tem sido amplamente demonstrada, não há dados seguros em relação ao uso da Budesonida oral. Nenhum efeito adverso, porém, foi encontrado em uma limitada série de casos com 8 pacientes tratadas com a Budesonida por via oral durante a gravidez. (VERMEIRE et al., 2012)

Em relação ao aleitamento materno, a Prednisona e Prednisolona são consideradas os corticosteroides mais seguros. Em doses superiores a 20 mg, porém, o ideal é aguardar 4 horas após a administração para amamentar, com o objetivo de diminuir a exposição da criança. (MOFFATT; BERNSTEIN, 2007)

A maioria dos estudos, portanto, demonstra que o uso dos corticosteroides durante a gestação é uma opção aceitável e pode ser uma terapia valiosa na indução da remissão da doença de Crohn. Apenas um ligeiro aumento na incidência de fissuras orofaciais em gestantes expostas aos corticosteroides durante o primeiro trimestre de gestação tem sido demonstrado, ainda que, alguns dos estudos que o demonstrem não tenham sido específicos para o tratamento da doença inflamatória intestinal. De qualquer forma, segundo Mahadevan (2009), só se deve utilizar o tratamento com corticosteroides se necessário, recomendando-se, porém, que se evite no primeiro trimestre da gestação. Se o tratamento for empregado, é necessário alertar a mãe quanto aos possíveis riscos e efeitos colaterais.

### 3.2.5 Imunomoduladores

#### 3.2.5.1 Tiopurinas

A Azatioprina (AZA) e outras tiopurinas (6-Mercaptopurina e 6-Tioguanina) são drogas imunossupressoras frequentemente administradas para o tratamento de uma grande variedade de doenças autoimunes, tais como a doença inflamatória intestinal e a hepatite autoimune (BOER et al., 2006). São geralmente usadas para tratar pacientes com doença de Crohn e colite ulcerativa que são dependentes de corticosteroides, em uma tentativa de retirar os corticosteroides e manter o paciente em estado de remissão. (LICHTENSTEIN et al., 2006)

A Azatioprina (AZA) e seu metabolito, 6-mercaptopurina (6-MP), interferem na síntese de adenina e guanina-ribonucleotídeo, que são importantes para a síntese de DNA e RNA. O efeito da droga e dos seus metabolitos é potente nos linfócitos T e em outras células de divisão rápida, exercendo efeito citotóxico, imunossupressor e anti-inflamatório. (MOFFATT; BERNSTEIN, 2007)

Segundo Vermeire et al. (2012), as tiopurinas ainda são designadas como medicamentos da categoria D da FDA, indicando que o aumento do risco para o feto existe, mas o risco deve ser pesado contra os possíveis benefícios do medicamento. Essa classificação foi dada originalmente na década de 1960, porque os efeitos teratogênicos da Azatioprina foram observados em ratos e coelhos após a administração intraperitoneal de doses elevadas, relacionadas com a sua utilização como agente citostático. Beaulieu e Kane (2011) corroboram afirmando que essa classificação foi estabelecida baseada na utilização de altas doses para o tratamento de leucemias. Desde então, doses baixas têm sido utilizadas no tratamento de doenças autoimunes, tornando-se o padrão no tratamento de algumas doenças, sem que tenha havido, porém, uma mudança no rótulo da FDA, levando a receios e preocupações por parte de pacientes, gastroenterologistas e obstetras.

Os complexos metabolismo e farmacologia das tiopurinas foram parcialmente elucidados nos últimos anos. A enzima tiopurina metil-transferase parece desempenhar um papel central na biodisponibilidade dos metabolitos finais farmacologicamente ativos: nucleotídeos de tioguanina (6-TNG). A toxicidade induzida pela AZA é atribuída aos metabólitos: 6-metilmercaptipurina (hepatotoxicidade), 6-tioinosina-trifosfato (pancreatite) e nucleotídeos de tioguanina (mielotoxicidade). (BOER et al., 2006)

Embora haja transferência transplacentária e transamniótica de AZA e seus metabólitos para o feto, a biodisponibilidade oral de AZA (47%) e 6-MP (16%) é baixa. Além disso, o fígado fetal imaturo é deficiente na enzima necessária para converter a AZA em 6-MP, o que pode proteger o feto da exposição ao fármaco durante o primeiro trimestre. (BEAULIEU; KANE, 2011)

Apesar de malformações esqueléticas e viscerais terem sido observadas em coelhos e ratos com doses orais equivalentes à dose humana, múltiplas séries de casos e estudos de coorte em gestantes, principalmente em pacientes transplantadas e pacientes com doença inflamatória intestinal, não revelaram aumento da incidência de anomalias congênitas ou padrões recorrentes de anomalias congênitas, razão pela qual, atualmente, quase 9 em cada 10 especialistas continuam a Azatioprina durante a gravidez. (VERMEIRE et al., 2012)

Segundo Moffatt e Bernstein (2007) os estudos em animais envolvendo terapia parenteral com AZA ou 6-MP têm mostrado vários efeitos teratogênicos, incluindo lábio leporino, malformações esqueléticas, urogenital e do sistema nervoso central. No total, mais de 100 relatos de casos existem, detalhando possíveis malformações fetais relacionadas com a exposição da AZA durante a gravidez. Interessantemente, os estudos em humanos não revelaram qualquer padrão consistente de malformação, e taxas de malformações maiores têm variado de 0 a 12%.

Um recente estudo de coorte dinamarquês mostrou um aumento do risco de parto prematuro e baixo peso em mulheres expostas a Azatioprina ou 6-Mercaptopurina durante a gravidez, mas nenhum aumento significativo de malformações congênitas foi observado. Comparando os resultados de 76 pacientes expostas a tiopurinas

durante a gravidez aos de gestantes tratadas com Azatioprina ou 6-Mercaptopurina previamente à gravidez - mas não durante - o estudo mostrou que os resultados adversos no nascimento, em gestações expostas, dependiam principalmente do estado da doença subjacente, e não da exposição à droga. No estudo CESAME, um estudo de coorte comparando pacientes com doença inflamatória intestinal expostas à terapia com tiopurinas durante a gravidez com mulheres que receberam outros tratamentos ou mulheres sem qualquer terapia medicamentosa, a terapia com tiopurinas não aumentou significativamente a incidência de prematuridade, baixo peso ao nascer ou anormalidades congênitas. (VERMEIRE et al., 2012)

Segundo Vermeire et al. (2012), as tiopurinas passam por um complexo processo de metabolização, e a placenta forma uma barreira parcial contra os seus metabólitos, enquanto os metabólitos ativos de nucleotídeos de tioguanina (6-TNG) são detectáveis nos glóbulos vermelhos fetais, a 6-metilmercaptopurina não é detectada. BOER et al. (2006) afirmam que, quando as gestantes têm uma elevada concentração eritrocitária de 6-TGN durante a terapia com AZA, pode-se deduzir que o feto também é exposto a altos níveis de 6-TGN intrauterino. Por isso, é defendida a determinação dos níveis de 6-TGN pelo menos uma vez durante a gestação. Níveis de 6-TGN  $> 450 \text{ pmol} / 8 \times 10^8$  eritrócitos associam-se a um risco elevado de desenvolver mielossupressão em não grávidas.

Com base em ensaios clínicos, as doses mais eficazes de Azatioprina e 6-Mercaptopurina parecem ser: AZA 2,0 - 2,5 mg/kg/dia e 6-MP 1,0 - 1,5 mg/kg/dia. Ainda não está bem definido se é melhor começar o tratamento com a dose total ou ir aumentando progressivamente a dose, até atingir o alvo. Tanto a AZA quanto a 6-MP podem ser iniciadas na dose de 50 mg por dia, sendo aumentada a dose em 25 mg a cada 1 - 2 semanas até atingir a dose alvo. Devido aos riscos da droga, é necessário monitoramento de leucopenia e outros potenciais eventos adversos na paciente. (LICHTENSTEIN et al., 2006)

Segundo Mahadevan (2009), a amamentação era inicialmente desencorajada em gestantes que faziam uso de tiopurinas. Alguns estudos, porém, sugerem que a exposição do recém-nascido à droga é baixa. Os metabólitos das tiopurinas são encontrados em pequena quantidade no leite materno ou não são encontrados.

Dessa forma, os riscos e benefícios da amamentação devem ser considerados com cuidado, no entanto, neste momento, não parece ser uma contraindicação absoluta para a amamentação. As mães devem ser aconselhadas a aguardarem 4 horas depois da administração da droga para amamentarem. Vermeire et al. (2012) citam que a rejeição da primeira porção de leite também é uma alternativa viável.

A maioria dos estudos é, portanto, a favor da manutenção da droga durante a gravidez. Mahadevan e Kane (2006) afirmam que a reativação da doença durante a gravidez pode ser muito mais deletéria para o feto do que qualquer risco potencial da medicação.

#### 3.2.5.2 Metotrexato

O Metotrexato (MTX) é utilizado na doença de Crohn como uma alternativa ou como complemento aos corticosteroides e a Azatioprina. Tem efeitos anti-folato, o que interfere com a síntese de purina e, portanto, causam imunossupressão. (MOFFATT; BERNSTEIN, 2007)

Segundo a FDA, o Metotrexato é uma droga categoria X na gravidez, é claramente teratogênica e não deve ser utilizada em mulheres que estão considerando engravidar. Como o MTX é um antagonista do ácido fólico, seu uso durante o período crítico de organogênese (6 - 8 semanas pós-concepção) está associado a anomalias congênitas múltiplas, coletivamente chamadas embriopatia por Metotrexato ou a Síndrome da Aminopterina / Metotrexato Fetal. A síndrome é caracterizada por retardo de crescimento intrauterino, diminuição da ossificação da calota craniana, hipoplasia das cristas supraorbitárias, orelhas pequenas e de implantação baixa, micrognatia, anomalias dos membros, e, por vezes, retardo mental. A exposição no segundo e terceiro trimestres pode estar associada a toxicidade fetal e mortalidade (MAHADEVAN, 2009). Segundo Moffatt e Bernstein (2007), o Metotrexato é tão tóxico para o tecido fetal, que é frequentemente usado como um abortivo químico no início de uma gravidez indesejada ou tubária.

A farmacocinética do Metotrexato é complexa. A droga é largamente distribuída nos tecidos corporais, com a concentração mais elevada no rim, vesícula biliar, baço, fígado e pele. Há relatos de que sua presença no fígado pode durar até 116 dias após a exposição e é a razão para o risco teórico de exposição fetal em mulheres que foram tratadas com MTX previamente à concepção. (BEAULIEU; KANE, 2011)

Segundo Vermeire et al. (2012), uma vez que o MTX possui uma ampla distribuição e os seus metabólitos possuem meia-vida longa nos tecidos, sua administração deve ser interrompida de 3 a 6 meses antes da concepção. Recomenda-se suplementar ácido fólico após a retirada do Metotrexato.

É imperativo que as mulheres em uso de Metotrexato para doença inflamatória intestinal sejam aconselhadas sobre a importância do controle de contracepção eficaz, devendo ser estimulados um ou dois métodos de contracepção. Caso a mulher engravide durante o uso da droga, ou seja, caso seja inadvertidamente exposta durante o primeiro trimestre, é imperativa a suspensão da droga e recomendável que ela receba diariamente ácido fólico (5 mg/dia) até o fim da gravidez. Se possível, a interrupção da gravidez deve ser considerada. (MOFFATT; BERNSTEIN, 2007)

O efeito do Metotrexato sobre a espermatogênese e a fertilidade masculina permanece controverso. Alguns estudos relatam oligospermia reversível em pacientes em uso da droga. Nenhum aumento de anomalias congênitas em crianças concebidas por pais em uso de Metotrexato foram relatadas. Recomenda-se, como ação cautelosa, esperar três meses após a retirada da droga para se tentar a concepção. (VERMEIRE et al., 2012)

O Metotrexato é excretado no leite materno e pode se acumular nos tecidos neonatais. A AAP classifica o Metotrexato como uma droga citotóxica com potencial de interferir no metabolismo celular, sendo, portanto, contraindicado na amamentação. (MAHADEVAN, 2009)

### 3.2.5.3 Ciclosporina/Tacrolimus

A Ciclosporina é derivada de um fungo, inibidor da calcineurina e é indicada para a manutenção de transplantes de medula óssea, fígado e rim, bem como para o tratamento de várias condições reumatológicas (MOFFATT; BERNSTEIN, 2007). Segundo Lichtenstein et al. (2006), a Ciclosporina foi descoberta por Borel et al. na década de 70, e sua utilização se expandiu, além da medicina dos transplantes, para uma infinidade de doenças imunomediadas, incluindo a doença inflamatória intestinal.

O uso de Ciclosporina por via oral em pacientes com doença de Crohn (não gestantes) foi demonstrado em quatro grandes estudos multicêntricos controlados, sugerindo que apenas a terapia com altas doses parece ser eficaz. Embora o uso da Ciclosporina tenha demonstrado efeito rápido (dentro de 2 semanas), e continuado a demonstrar a eficácia durante 3 meses, a retirada da droga resultou em recidiva da doença. Infelizmente, os outros três estudos não demonstraram nenhum benefício de Ciclosporina (oral, 5 mg/kg/dia) em comparação com o placebo. Uma análise recente da Cochrane concluiu que o uso de Ciclosporina oral em pacientes com doença de Crohn não se justifica, pois o uso de doses mais elevadas via oral ou de Ciclosporina intravenosa não são contemplados pela literatura atual, de modo que seu uso é injustificado, dado os potenciais efeitos colaterais. (LICHTENSTEIN et al., 2006)

A Ciclosporina atravessa a placenta, mas é rapidamente eliminada do recém-nascido e não tem efeitos teratogênicos conhecidos. A FDA classifica o uso da droga na gravidez como categoria C por falta de estudos controlados em humanos, mas a Ciclosporina não parece ser um grande agente teratogênico. (VERMEIRE et al., 2012)

O maior estudo que documenta a segurança da Ciclosporina na gravidez é uma meta-análise de 15 estudos (n = 410 gestações), que mostraram um aumento não significativo em malformações fetais (OR de 3,83, 95% CI 0,75-19,6). (MOFFATT; BERNSTEIN, 2007)

Em nove relatos de caso de gestações em pacientes expostas à Ciclosporina com colite ulcerativa, nenhuma influência no resultado fetal foi demonstrada em três

nascimentos, baixo peso ao nascer foi observado em dois nascimentos, ocorreu um aborto espontâneo, insuficiência placentária foi suspeitada em outro (a criança desenvolveu hemorragia intracerebral e síndrome do desconforto respiratório) e não foram obtidos dados para avaliação de dois. Não há dados disponíveis sobre o uso de Ciclosporina em pacientes grávidas com doença de Crohn. (VAN ASSCHE et al., 2009b)

Embora em um certo número de casos não sejam relatados efeitos adversos visíveis em lactentes de mães tratadas com Ciclosporina, o uso do medicamento durante o aleitamento geralmente não é aconselhável, pois, como a Ciclosporina é secretada no leite em concentrações elevadas, tem potencial de nefrotoxicidade e imunossupressão em crianças expostas. (VERMEIRE et al., 2012)

O Tacrolimus é outro derivado fúngico, inibidor da calcineurina. Inicialmente licenciado para manutenção de transplantes de órgãos, o Tacrolimus é também uma droga categoria C na gravidez. É ainda uma droga experimental no tratamento da doença inflamatória intestinal, mas está sendo utilizada como imunossupressor *off-label* tanto na doença de Crohn como na colite ulcerativa. A literatura de transplantes tem sido favorável ao uso da droga, mas tem demonstrado haver uma tendência ao parto prematuro e um pequeno aumento em malformações fetais sem um padrão consistente. Um caso documentado relata o uso de Tacrolimus em uma paciente com colite ulcerativa não respondedora aos esteroides e que não podia tolerar AZA. O Tacrolimus foi usado como agente único, antes, durante e após a gravidez sem efeitos deletérios sobre a gestação, parto ou no recém-nascido. (MOFFATT; BERNSTEIN, 2007)

Segundo Mahadevan (2009), a primeira experiência com este medicamento foi em 1997, com um relatório de 27 gestações expostas ao Tacrolimus: duas crianças morreram nas semanas 23 e 24, mas o período gestacional médio foi de 36,6 semanas; houve uma incidência de 36% de hipercalemia transitória perinatal e um recém-nascido com doença policística renal unilateral. Outro estudo, na Alemanha, reportou 100 gestações em receptores de transplante, entre 1992 e 1998: houve uma taxa de 68% de nascidos vivos, a taxa de aborto espontâneo foi de 12% e a taxa de natimortos foi de 3%, 59% por cento dos recém-nascidos eram prematuros,

malformações ocorreram em quatro recém-nascidos com defeitos não consistentes. Em uma experiência posterior de um único centro, 49 gestações em 37 mulheres com mais de 13 anos foram acompanhadas prospectivamente: uma gestante morreu e nasceram 2 dois bebês prematuros; uma criança morreu de síndrome de Alagille, tendo as demais sobrevivido, 78% delas de peso normal; não foram notadas outras alterações congênitas.

O Tacrolimus passa através do leite materno e não se sabe quais efeitos pode exercer sobre um lactente, portanto, atualmente não é compatível com a amamentação. (MOFFATT; BERNSTEIN, 2007)

#### 3.2.5.4 Talidomida e Lenalidomida

A Talidomida e seu análogo Lenalidomida, por neutralizarem parcialmente os efeitos do TNF-alfa, têm sido utilizadas em pacientes com doença de Crohn refratária, apesar de atualmente existirem evidências disponíveis que não demonstram claramente os benefícios destas drogas. (VERMEIRE et al., 2012)

A Talidomida foi comercializada pela primeira vez em 1950 como um sedativo e foi utilizada no tratamento de náuseas em gestantes. Dentro de alguns anos de uso generalizado da droga na Europa, Austrália e Japão, cerca de 10 mil crianças nasceram com focomelia, o que levou à proibição da Talidomida na maioria dos países em 1961. Alguns países, porém, continuaram a fornecer acesso à Talidomida por alguns anos seguintes. Além das anomalias em membros, outros efeitos, mais tarde, foram atribuídos ao uso da Talidomida, incluindo doença cardíaca congênita, malformações em orelha interna e externa, e alterações oculares. (KIM; SCIALLI, 2011)

Segundo Vermeire et al. (2012), tendo em vista sua teratogenicidade bem documentada, incluindo defeitos em membros, defeitos do sistema nervoso central e anomalias congênitas nos tratos cardiovascular, respiratório, gastrointestinal e geniturinário, a talidomida é absolutamente contra-indicada durante a gravidez

(categoria X da FDA). Van Assche et al. (2009b) complementam que anomalias no tubo neural, fístula duodenal e hemangioma têm sido relatadas como consequência do uso da droga, além de taxas de mortalidade neonatal de 40%.

Embora a Lenalidomida pareça ser menos teratogênica em estudos com animais, exibindo propriedades teratogênicas apenas em coelhos e em doses equivalentes à toxicidade materna, devido à sua analogia estrutural com a Talidomida e à falta de estudos que demonstrem a sua segurança, o uso dessa droga é contraindicação absoluta em gestantes ou pacientes que desejam engravidar. (VERMEIRE et al., 2012)

Segundo Mahadevan (2009), mulheres em idade fértil devem usar dois métodos de contracepção confiáveis pelo menos 1 mês antes de iniciar a terapia, durante a terapêutica e até 1 mês após a interrupção do tratamento. Não há dados humanos sobre a amamentação, mas não é aconselhável, dada a toxicidade potencial da droga.

### **3.2.6 Probióticos**

Os probióticos são uma mistura de bactérias liofilizadas supostamente benéficas que são administrados por via oral. Embora os probióticos sejam uma alternativa promissora para as terapias mais convencionais na doença inflamatória intestinal, o seu papel no tratamento dessa doença requer uma avaliação mais aprofundada. (PITHADIA; JAIN, 2011)

Ainda que não haja grandes estudos específicos na população com doença inflamatória intestinal durante a gravidez em uso de probióticos, vários pequenos estudos demonstraram que não há danos e que há possíveis efeitos benéficos durante a gravidez e o puerpério. Um estudo da literatura de alergias demonstrou a segurança dos probióticos na gestação, sem eventos adversos relacionados à sua administração durante a gravidez e a amamentação. O estudo também demonstrou uma redução significativa no desenvolvimento de doença atópica durante os

primeiros dois anos de vida. Outro estudo mostrou, recentemente, que a exposição aos probióticos durante a amamentação estimula a produção de imunoglobulinas por células secretoras do recém-nascido e, possivelmente, melhora a sua imunidade intestinal, sem causar qualquer dano. (MOFFATT; BERNSTEIN, 2007)

Segundo Pithadia e Jain (2011), os probióticos ajudam a controlar o número de bactérias potencialmente prejudiciais, reduzir a inflamação e melhorar o revestimento de muco protetor do intestino. Os probióticos estão entre os remédios mais populares porque eles são isentos de efeitos colaterais significativos e parecem ser seguros.

Embora nenhuma evidência exista atualmente quanto à sua eficácia na doença inflamatória intestinal durante a gestação, o uso de probióticos é provavelmente seguro na gravidez e amamentação. (MOFFATT; BERNSTEIN, 2007)

### 3.3 TIPO DE PARTO

O tipo de parto deve ser prioritariamente decidido por necessidade e indicação obstétrica, mas também em conjunto com o gastroenterologista e / ou com o cirurgião colorretal (VAN ASSCHE et al., 2009b). Em comparação com a população em geral, as pacientes com doença de Crohn são mais frequentemente submetidas a cesariana, com as taxas de cesariana crescentes após o primeiro parto. (BEAULIEU; KANE, 2011)

As exceções para a indicação obstétrica do parto são a doença perianal ativa e a presença de uma bolsa ileoanal. Se uma paciente tem doença perianal inativa ou não tem história de doença perianal, não há aumento do risco para doença perianal após um parto vaginal. No entanto, se a paciente tem a doença perianal ativa, pode-se agravar a lesão com um parto vaginal. Um estudo observou um aumento da incidência da doença perianal após a episiotomia, mas isso não foi repetido em outros estudos. (MAHADEVAN, 2009)

Pacientes com colostomia ou ileostomia podem ter parto vaginal. Uma pesquisa recente indicou que pacientes com doença inflamatória intestinal têm mais problemas com a persistência de incontinência fecal após o parto vaginal em comparação com os controles. (VAN ASSCHE et al., 2009b)

### 3.4 CIRURGIA

Intervenções cirúrgicas durante a gravidez estão relacionadas a altas taxas de abortos espontâneos e natimortos. Deve-se dar preferência para o tratamento medicamentoso da doença de Crohn ativa durante a gravidez. Reserva-se a cirurgia para casos de emergências significativas, como, por exemplo, colite fulminante grave, megacólon tóxico, perfuração, obstrução ou hemorragia (LONGO et al., 2010). Na paciente gravemente doente, a continuação da doença é um risco maior para o feto do que a intervenção cirúrgica. (VAN ASSCHE et al., 2009b)

## 4 DISCUSSÃO

A doença de Crohn muitas vezes torna-se clinicamente evidente antes ou durante a idade fértil. Consequentemente, as mulheres grávidas com doença de Crohn preocupam-se com os potenciais efeitos do tratamento medicamentoso sobre os resultados obstétricos, e seus médicos devem considerar cuidadosamente os riscos e benefícios do tratamento, pois, ainda que o feto possa beneficiar-se das drogas por meio da redução da atividade da doença, a terapia também pode levar a resultados adversos ao nascimento. (NORGARD et al., 2007)

Há evidências de que a doença de Crohn tem aumentado sua incidência ao longo dos últimos 30 anos, com uma taxa ainda maior em mulheres. Além disso, a doença inflamatória intestinal tornou-se uma condição muito mais bem conduzida ao longo das duas últimas décadas, uma vez que terapias mais eficazes tornaram-se disponíveis. A doença de Crohn por si só não representa um risco para a gravidez; os estudos demonstram que a doença ativa ou a sua exacerbação é que está associada a maus resultados obstétricos. Como resultado, o controle eficaz da atividade da doença é de vital importância durante a gravidez. (MOFFATT; BERNSTEIN, 2007)

Infelizmente, não existem diretrizes específicas descrevendo exatamente como um médico deva tratar de forma mais segura e eficaz a doença durante a gravidez, provavelmente devido ao fato de serem raros os estudos prospectivos que examinam os efeitos dos medicamentos em gestações (MOFFATT; BERNSTEIN, 2007). A doença de Crohn é multissistêmica, normalmente tratada com mais de uma classe de medicamento, razão pela qual é difícil atribuir a uma droga específica determinado efeito adverso. Além disso, não se pode excluir a possibilidade de que o mau resultado da gestação se deva à doença ativa.

Para que um medicamento seja claramente associado a anomalias congênitas, a mesma anomalia deve ser vista repetidamente, um fenômeno não demonstrado com qualquer medicação para doença inflamatória intestinal, exceto Metotrexato e Talidomida, ambos são contraindicados durante a gravidez (e aleitamento). Portanto,

a maioria dos medicamentos utilizados para o tratamento da doença de Crohn é compatível com a gravidez (GISBERT, 2010).

Seguem abaixo as principais drogas utilizadas na gravidez para o tratamento da doença de Crohn segundo a classificação da FDA e do ECCO e sua segurança na gestação:

Tabela 2 – Tratamento medicamentoso da doença inflamatória intestinal e riscos durante a gestação

Medicação	Categoria (FDA)	Classificação (ECCO)	Recomendações Clínicas
Aminossalicilatos	B	Seguros	Não há aumento do risco.
	C		Combinar Sulfassalazina com suplementos de ácido fólico. Formulações de Mesalazina revestidas com dibutilftalato aumentam o risco de malformações do trato urogenital masculino associadas ao dibutilftalato.
Metronidazol	B	Provavelmente seguro	Sem anomalias ao nascimento. Um estudo caso-controle de base populacional descobriu que bebês de mulheres expostas ao Metronidazol no segundo / terceiro mês de gravidez tinham maiores taxas de lábio leporino com ou sem fenda palatina.
Quinolonas	C	Provavelmente seguras	Alterações músculo-esqueléticas em estudos com animais. Os dados em humanos não mostram aumento nas taxas de aborto ou malformações congênitas. Devem ser evitadas no primeiro trimestre, devido ao potencial aumento do risco de artropatias.
Anti-TNF	B	Provavelmente seguros	Nenhuma transferência para o embrião / feto no primeiro trimestre. Podem ser usados nos dois primeiros trimestres da gravidez e durante a lactação.
Corticosteroides	C	Seguros	O uso durante o primeiro trimestre está associado ao aumento do risco de fenda oral no recém-nascido. Aumento do risco de insuficiência adrenal.
Ciclosporinas	C	Provavelmente seguras	Não parece ser um grande agente teratogênico.
Azatioprina	D	Segura	Pode ser continuada para manter a remissão durante a gestação.
Metotrexato	X	Contraindicado	Contraindicado durante a gestação. Deve ser interrompido de 3-6 meses antes da concepção.
Talidomida e Lenalidomida	X	Contraindicados	Contraindicados durante a gestação.

Fonte: Vermeire et al. (2012)

O prognóstico da doença de Crohn durante a gravidez tende a ser semelhante ao da população em geral se a concepção ocorrer durante a fase inativa da doença. Cerca de um terço das pacientes terão reincidência da doença durante a gravidez, especialmente durante o primeiro trimestre, ou no período pós-parto. Se a doença estiver ativa no momento da concepção, sua atividade tende a persistir ou piorar em aproximadamente dois terços das pacientes. Estas devem ser informadas de que o melhor momento para engravidar é quando a doença está estável ou não apresentou surtos por vários meses antes da concepção. A paciente deverá continuar o seguimento com seu gastroenterologista em todo o decorrer da gravidez. (LONGO et al., 2010)

Vermeire et al. (2012) defendem que as pacientes devem evitar a gravidez quando a doença está ativa ou instável. Em caso de doença estável inativa de longa data, tenta-se interromper qualquer tratamento durante a gravidez. Se não, o ideal é analisar caso por caso os benefícios e riscos do tratamento.

Estudos em pacientes com doença inflamatória intestinal têm demonstrado resultados variáveis na incidência de parto prematuro. A doença ativa durante a gravidez pode estar associada a um risco aumentado de malformações congênitas, abortos espontâneos, restrição do crescimento fetal, baixo peso ao nascer, parto prematuro e natimortos. (LONGO et al., 2010)

Os aminossalicilatos utilizados para tratar a doença de Crohn incluem Sulfassalazina e Mesalazina. A análise de estudos com Sulfassalazina e Mesalazina durante a gravidez não indicou qualquer aumento significativo na prevalência de anomalias congênitas, baixo peso ao nascer, ou outros resultados ruins sobre a gravidez. O uso desses medicamentos durante a lactação tem sido associado a diarreia em crianças; por isso, as pacientes devem ter cuidado durante a amamentação (LONGO et al., 2010). Embora a sulfapiridina compete com a bilirrubina pelo sítio de ligação da albumina, não há relatos que indicam um maior risco de kernicterus em recém-nascidos de mães expostas a Sulfassalazina. A terapia de substituição de ácido fólico é recomendada devido a um efeito antagonista da Sulfassalazina, que interage com os transportadores de membrana das células. A Mesalazina em doses convencionais é segura durante a gravidez, enquanto doses mais elevadas

aumentam o risco de nefrite intersticial no recém-nascido. No entanto, não tem sido relatado teratogenicidade para esta droga. (CORREIA et al., 2010)

O uso de antibióticos pode ser necessário em algum momento durante o tratamento da doença de Crohn. O Metronidazol é uma droga teratogênica, fetotóxica, e cancerígena em ratos, porém não parece estar associada a efeitos teratogênicos em humanos (CORREIA et al., 2010). Embora não venham sendo relatados efeitos adversos em relação ao uso da Ciprofloxacina, a sua utilização durante a gravidez deverá ser evitada, pois fluoroquinolonas têm sido associadas a toxicidade da cartilagem em estudos em animais, e artralgias / tendinite em estudos em humanos. Como alternativa, os antibióticos macrolídeos não foram associados a um aumento da incidência de malformação congênita, aborto, ou natimortos. (LONGO et al., 2010)

As verdadeiras implicações, a curto e longo prazo, da exposição aos agentes anti-TNF-alfa durante o período neonatal são ainda desconhecidas. No entanto, as terapias biológicas parecem ser seguras na gravidez, uma vez que nenhum aumento do risco de malformações foi demonstrado. Portanto, os limitados resultados clínicos disponíveis sugerem que os benefícios do Infliximab e do Adalimumab na obtenção de resposta e na tentativa de manter a remissão em pacientes grávidas com doença inflamatória intestinal podem superar os riscos teóricos, para o feto, da exposição ao medicamento. A decisão de usar anti-TNF-alfa como terapia durante a gravidez deverá ser feita analisando-se caso-a-caso. No caso de mulheres em curso de doença complicada, em que terapias biológicas têm sido os únicos agentes para induzir e manter a remissão, a terapia deve ser provavelmente continuada durante a concepção e a gravidez (GISPERT, 2010). O uso de Infliximab e Adalimumab deve ser minimizado no terceiro trimestre (idealmente deve-se interromper a medicação em torno da trigésima semana de gestação), dadas as altas taxas de transferência placentária. Se for preciso iniciar uma droga anti-TNF-alfa durante a gravidez, o Certolizumab pode ser a escolha ideal, dada a baixa taxa de transferência placentária. (MAHADEVAN, 2009)

Os corticosteroides são indicados para o tratamento da doença de Crohn ativa moderada a grave, em uma tentativa de induzir a remissão clínica. Os

corticosteroides têm sido associados a um aumento da taxa de aborto espontâneo, baixo peso ao nascer e fenda palatina em estudos com animais, não havendo, no entanto, evidências de tais efeitos em estudos com seres humanos (LONGO et al., 2010). A Prednisolona é a droga de escolha devido à menor exposição fetal quando comparada à Betametasona e à Dexametasona (CORREIA et al., 2010). Segundo Mahadevan (2009), o uso dos corticosteroides só deve ser empregado quando bem indicado, mas deve ser evitado no primeiro trimestre.

Apesar das tiopurinas serem categoria D da FDA, os dados disponíveis (principalmente com base na experiência em pacientes transplantados) sugerem que essas drogas são seguras e bem toleradas durante a gravidez (GISPERT, 2010), sendo utilizadas em uma tentativa de retirar os corticosteroides e manter o paciente em estado de remissão (LICHTENSTEIN et al., 2006). A maioria dos estudos é a favor da manutenção da droga durante a gravidez, porém, uma paciente que nunca usou Azatioprina / 6-Mercaptopurina não deve fazê-lo pela primeira vez durante a gravidez, uma vez que o risco de leucopenia e pancreatite é imprevisível (MAHADEVAN, 2009). Mahadevan e Kane (2006) afirmam que a reativação da doença durante a gravidez pode ser muito mais deletéria para o feto do que qualquer risco potencial da medicação.

Segundo Correia et al. (2010) a Ciclosporina é considerada arriscada, quando administrada a mulheres grávidas, em razão de sua toxicidade renal e hepática, e só é recomendada em graves situações em que as pacientes não respondem ao tratamento com outros imunomoduladores. O uso dessa medicação parece estar mais bem empregado para o tratamento da colite ulcerativa grave como um meio de evitar uma cirurgia de urgência (GISPERT, 2010). Não há dados disponíveis sobre o uso de Ciclosporina em pacientes grávidas com doença de Crohn. (VAN ASSCHE et al., 2009b)

O Metotrexato, por ser um antagonista do ácido fólico e, portanto, teratogênico, é contraindicado durante a gravidez (LONGO et al., 2010). Segundo Vermeire et al. (2012), tendo em vista a teratogenicidade bem documentada da Talidomida, seu uso também é contraindicado durante a gestação. É consenso, portanto, entre todos os

autores, que esses dois medicamentos imunomoduladores são absolutamente contraindicados durante a gravidez.

A escolha da via de parto deve ser discutida com a paciente. A cesariana é indicada em caso de doença perianal ativa e em caso de dificuldades obstétricas que podem ser esperadas em pacientes com anastomose de bolsa ileoanal. Após o parto, as mulheres que desejam amamentar seus filhos devem ser conduzidas com tratamentos compatíveis com a lactação. Não se aconselha que todas as pacientes com doença de Crohn devam ser encaminhadas para clínicas de gravidez de alto risco. As pacientes que devem ser encaminhadas para cuidados de obstetrícia especializada são gestantes com doença inflamatória intestinal ativa que necessitam de um tratamento com esteróides e / ou anti-TNF-alfa e as pacientes com ileostomias ou com bolsa ileoanal. (VERMEIRE et al., 2012)

## 5 CONCLUSÃO

O tratamento da doença de Crohn durante a gravidez frequentemente é comprometido por conta da baixa adesão aos medicamentos. Isso se dá pelo receio das mães em relação às possíveis malformações congênitas. Os médicos também são relutantes em prescrever medicamentos potencialmente teratogênicos; o tratamento, contudo, não deve ser interrompido, a não ser que a doença esteja estável e inativa por muito tempo. As pacientes devem ser advertidas dos possíveis riscos ao feto quando a doença está em atividade.

As pacientes devem ser encorajadas a discutir com seu obstetra, bem como com o seu gastroenterologista e cirurgião antes da concepção, para que um plano de gestão da gravidez possa ser traçado conjuntamente. O principal objetivo antes da concepção deve ser a completa remissão da doença, por ser a condição que oferece o melhor resultado para a gestação. A atividade da doença no momento da concepção e durante a gravidez é um risco maior para o feto do que a maioria dos medicamentos utilizados para tratar a doença.

Antes da concepção, os médicos devem divulgar quaisquer possíveis riscos teratogênicos ou obstétricos associados a terapias atuais, ainda que a literatura recente sugira que os principais medicamentos utilizados para tratar a doença de Crohn são seguros durante a gravidez, exceto Talidomida e Metotrexato que são comprovadamente teratogênicos, logo, devem ser proscritos para estas pacientes.

Portanto, apesar de não haver um consenso sobre o tratamento da doença de Crohn durante a gravidez, os estudos nos dão algumas opções viáveis de medicamentos, cada um com sua limitação. É consenso, porém, que manter a doença em remissão é o principal fator determinante de um bom prognóstico para a gestação. É dever do médico estudar e informar à paciente sobre os potenciais efeitos negativos do tratamento na vigência da gravidez.

## REFERÊNCIAS

- ANEJA, A. et al. Inflammatory bowel disease: perioperative pharmacological considerations. **Mayo Clinic Proceeding**, v. 86, n. 8, p. 748, 2011.
- BEAULIEU, D. B.; KANE, S. Inflammatory Bowel Disease in Pregnancy. **Gastroenterology Clinics of North America**, v. 40, p. 399–413, 2011.
- BOER, N. K. H. et al. Azathioprine Use During Pregnancy: Unexpected Intrauterine Exposure to Metabolites. **The American Journal of Gastroenterology**, v. 101, n. 6, p. 1390–1392, jun. 2006.
- CHEENT, K. et al. Case Report: Fatal case of disseminated infection in an infant born to a mother taking Infiximab for Crohn's Disease. **Journal of Crohn's and Colitis**, v. 4, p. 603–605, 2010.
- COBURN, L. A.; WISE, P. E.; SCHWARTZ, D. A. The Successful Use of Adalimumab to Treat Active Crohn's Disease of an Ileoanal Pouch During Pregnancy. **Digestive Diseases and Sciences**, v. 51, p. 2045–2047, 2006.
- CORREIA, L. M. et al. Inflammatory bowel disease and pregnancy: report of two cases treated with infliximab and a review of the literature. **European Journal of Gastroenterology & Hepatology**, v. 22, n. 10, p. 1260–1264, out. 2010.
- DRETZKE, J. et al. A systematic review and economic evaluation of the use of tumour necrosis factor alpha (TNF-alpha), inhibitors, adalimumab and infliximab for Crohn's Disease. **Health Technology Assessment**, v. 15, 2011.
- DROSSMAN, D. A. et al. Doenças inflamatórias do intestino; Doença de Crohn; Colite ulcerosa. **Manual Merck**, 2009. Disponível em: <<http://www.manualmerck.net/?id=134&cn=1120&ss=>>>. Acesso em: 24 abr. 2011.
- GISBERT, J. P. Safety of immunomodulators and biologics for the treatment of inflammatory bowel disease during pregnancy and breast-feeding. **Inflammatory Bowel Diseases**, v.16, p. 881-895, 2010.
- HVIID, A.; NIELSEN, D. M. Corticosteroid use during pregnancy and risk of orofacial clefts. **Canadian Medical Association Journal**, v. 183, n. 7, p. 796-804, abr. 2011.

JURGENS, M. et al. Safety of Adalimumab in Crohn's Disease During Pregnancy: Case Report and Review of the Literature. **Inflammatory Bowel Diseases**, v.16, n. 10, p. 1634-1636, 2010.

KANE, S. et al. Absence of infliximab in infants and breast milk from nursing mothers receiving therapy for Crohn's disease before and after delivery. **Journal of Clinical Gastroenterology**, v. 43, p. 613-616, 2009.

KIM, J. H.; SCIALLI, A. R. Thalidomide: The Tragedy of Birth Defects and the Effective Treatment of Disease. **Toxicological Sciences**. v.122, n. 1, p. 1-6, 2011.

LEE, T. W.; FEDORAK, R. N. Tumor Necrosis Factor Alfa Monoclonal Antibodies in the Treatment of Inflammatory Bowel Disease: Clinical Practice Pharmacology. **Gastroenterology Clinics of North America**, v. 39, n.3, p. 543-557, 2010.

LICHTENSTEIN, G. R. et al. American Gastroenterological Association Institute technical review on corticosteroids, immunomodulators, and infliximab in inflammatory bowel disease. **American Gastroenterological Association**, v. 130, p. 940-987, 2006.

LICHTENSTEIN, G. R.; HANAUER, S. B.; SANDBORN, W. J. Management of Crohn's Disease in Adults. **The American Journal of Gastroenterology**, v. 104, p. 465-483, 2009.

LONGO, S. A. et al. Gastrointestinal Conditions during Pregnancy. **Clinics in Colon and Rectal Surgery**, v. 23, n. 2, p. 80-89, 2010.

MAHADEVAN, U. M. D. Pregnancy and Inflammatory Bowel Disease. **Gastroenterology Clinics of North America**, v. 38, n. 4, p. 629-649, 2009.

MAHADEVAN, U. M. D; KANE, S. American Gastroenterological Association Institute Technical Review on the Use of Gastrointestinal Medications in Pregnancy. **American Gastroenterological Association**, v. 131, p. 283-311, 2006.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Doença de Crohn. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas**, 2007. Disponível em: <[http://www.portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/crohn\\_cdt.pdfhtm](http://www.portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/crohn_cdt.pdfhtm)>. Acesso em: 23 abr. 2011.

MOFFATT, D. C.; BERNSTEIN, C. N. Drug therapy for inflammatory bowel disease in pregnancy and the puerperium. **Best Practice & Research Clinical Gastroenterology**, v. 21, n. 5, p. 834-847, 2007.

MYLONAKI, M. et al. Successful Use of Adalimumab (Humira) for Crohn's Disease in Pregnancy. **Inflammatory Bowel Diseases**, v. 12, n. 8, p. 827-828, 2006.

NIELSEN, M. J. et al. Self-reported antenatal adherence to medical treatment among pregnant women with Crohn's disease. **Alimentary Pharmacology and Therapeutics**, v. 32, n. 1, p. 49-58, jul. 2010.

NORGARD, B. et al. Therapeutic Drug Use in Women With Crohn's Disease and Birth Outcomes: A Danish Nationwide Cohort Study. **The American Journal of Gastroenterology**, v. 112, p. 1406-1413, 2007.

OUSSALAH, A.; BIGARD, M. A.; PEYRIN-BIROULET, L. Certolizumab use in Pregnancy. **Gut**, v. 58, n.4, p. 608, 2009.

PITHADIA, A. B.; JAIN, S. Treatment of inflammatory bowel disease (IBD). **Pharmacological Reports**, v. 63, p. 629-642, 2011.

RIIS, L. 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**, v. 101, p. 1539-1545, 2006.

SANDBORN, W. J.; FEAGAN, B. G.; LICHTENSTEIN, G. R. Medical management of mild to moderate Crohn's disease: evidence-based treatment algorithms for induction and maintenance of remission. **Alimentary Pharmacology & Therapeutics**, v. 26, n. 7, p. 987-1003, 2007.

STENGEL, J. Z.; ARNOLD, H. L. Is Infliximab safe to use while breastfeeding? **World Journal of Gastroenterology**, v. 19, p. 3085-3087, 2008.

TIMMER, A.; BAUER, A.; DIGNASS, A. Sexual Function in Persons, With Inflammatory Bowel Disease: A Survey With-matched Controls. **Clinical Gastroenterology and Hepatology**, v. 5, n. 1, p. 87-94, 2007.

VAN ASSCHE, G. et al. The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Definitions and diagnosis. **Journal of Crohn's and Colitis**, v. 4, p. 7-27, 2009a.

VAN ASSCHE, G. et al. The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Special situations. **Journal of Crohn's and Colitis**, v. 4, p. 63-101, 2009b.

VERMEIRE, S. et al. Management of inflammatory bowel disease in pregnancy:  
**Journal of Crohn's and Colitis**, v. 6, p. 811–823, 2012.