

**ESCOLA SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SANTA CASA DE MISERICÓRDIA DE
VITÓRIA - EMESCAM
GRADUAÇÃO EM MEDICINA**

**CASSIUS HERRERA
FERNANDO ALMEIDA LIMA JÚNIOR
FERNANDO BROCKESTAYER CORTEZ PEREIRA**

**A SEGURANÇA DO TRATAMENTO DA DOENÇA INFLAMATÓRIA INTESTINAL
COM IMUNOBIOLOGICOS EM GESTANTES – UMA REVISÃO SISTEMÁTICA
DOS ÚLTIMOS 20 ANOS**

VITÓRIA
2023

CASSIUS HERRERA
FERNANDO ALMEIDA LIMA JÚNIOR
FERNANDO BROCKESTAYER CORTEZ PEREIRA

**A SEGURANÇA DO TRATAMENTO DA DOENÇA INFLAMATÓRIA INTESTINAL
COM IMUNOBIOLOGICOS EM GESTANTES – UMA REVISÃO SISTEMÁTICA
DOS ÚLTIMOS 20 ANOS**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Coordenação do Curso de Graduação em Medicina da Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória – EMESCAM, como requisito parcial para obtenção do título de Bacharel em Medicina.

Orientador(a): Prof. Dr. Felipe Bertollo Ferreira

VITÓRIA
2023


**CASSIUS HERRERA
FERNANDO ALMEIDA LIMA JÚNIOR
FERNANDO BROCKESTAYER CORTEZ PEREIRA**

**A SEGURANÇA DO TRATAMENTO DA DOENÇA INFLAMATÓRIA INTESTINAL
COM IMUNOBIOLOGICOS EM GESTANTES – UMA REVISÃO SISTEMÁTICA
DOS ÚLTIMOS 20 ANOS**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à coordenação do curso de graduação em Medicina da Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória, EMESCAM, como requisito parcial para obtenção do grau de Bacharel em Medicina.

Aprovada em 20 de Novembro de 2023

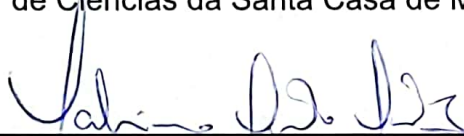
BANCA EXAMINADORA



Prof. Dr. Felipe Bertollo Ferreira
Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória – EMESCAM
Orientador



Profa. Dra. Ana Paula Hamer Sousa Clara
Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória – EMESCAM



Prof. Dr. Fabiano Quarto Martins
Banca Externa

Dedicamos à Deus e aos nossos pais.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos a Deus pela vida.

Agradecemos ao nosso orientador Felipe Bertollo Ferreira por nos instruir durante essa jornada.

Agradecemos à professora Luiza Fabres do Carmo por nos ter dado o primeiro apoio para a construção deste trabalho.

Agradecemos às nossas famílias por nos darem forças nos momentos em que mais necessitávamos.

E não poderia deixar de agradecer aos nossos colegas de turma pela amizade construída por todo esse tempo.

A minha ideia, depois de tantas cabriolas, constituíra-se ideia fixa. Deus te livre, leitor, de uma ideia fixa; antes um argueiro, antes uma trave no olho.

Machado de Assis

RESUMO

Introdução: As DII são doenças crônicas que em seu perfil epidemiológico, ao acometerem o sexo feminino, ocorrem predominantemente na faixa etária reprodutiva. Portanto, uma significativa parte das mulheres lidarão com a DII durante a gestação e por muitas vezes elas têm receios acerca dos possíveis efeitos que o tratamento para controle da DII possa ocasionar à gestação e ao feto. **Objetivos:** Investigar a segurança do tratamento com imunobiológicos nas DII durante o período gestacional, através de uma revisão sistemática da literatura dos últimos 20 anos. **Métodos:** O estudo incluiu uma revisão bibliográfica utilizando artigos na base de dados PubMed/MEDLINE, através dos descritores atribuídos pelo DeCS/MeSH “Inflammatory Bowel Disease, Pregnancy, Therapeutics”, filtrando por artigos publicados de 01 de Jan/2003 até 04 de Ago/2023, nos idiomas em inglês e/ou português, para estudos dos tipos ensaios clínicos, estudos comparativos, caso controles, estudos multicêntricos e observacionais, excluindo pesquisa em não humanos. **Resultados:** Inicialmente, a busca encontrou 997 artigos e, após todas as etapas de triagem, foram selecionados 11 artigos para essa análise. Destes, as drogas Anti-TNF foram estudadas nos 11 artigos, as Anti-Integrinas em 4 artigos e as Anti-Interleucinas em 2 artigos. Nestes 11 artigos, foram estudados desfechos sobre aborto (5 artigos), parto prematuro (9 artigos), malformações congênitas (6 artigos), descompensações clínicas (4 artigos), alteração do peso ao nascer (9 artigos), CIUR (3 artigos), cesariana (6 artigos), infecções no recém-nascido (5 artigos) e os desfechos combinados neonatais (3 artigos) e gestacionais (6 artigos). A análise desses desfechos revelou um perfil de segurança positivo em relação ao uso de imunobiológicos durante a gestação. Foi encontrado que a maior atividade da doença é um fator de risco independente para pior prognóstico de aborto (RR= 3,41 - IC 95% 1,51 - 7,69). **Conclusão:** Os resultados deste estudo enfatizam a segurança do uso de imunobiológicos em gestantes com DII. As conclusões são congruentes com as principais diretrizes clínicas atualizadas, destacando-se a importância de considerar o perfil da paciente e a gravidade da doença na tomada de decisões terapêuticas. Por fim, conclui-se que a literatura atual aponta para a segurança do uso das drogas Anti-TNF, Anti-Integrinas e Anti-Interleucinas.

Palavras-chave: doenças inflamatórias intestinais; gravidez; terapêutica.

ABSTRACT

Introduction: Inflammatory bowel diseases (IBD) are chronic conditions that, in their epidemiological profile, predominantly affect females of reproductive age. Therefore, a significant portion of women will deal with IBD during pregnancy, often harboring concerns about the potential effects of IBD treatment on pregnancy and the fetus.

Objectives: To investigate the safety of immunobiologics in the treatment of IBD during pregnancy through a systematic literature review of the last 20 years. **Methods:** The study included a literature review using articles from the PubMed/MEDLINE database, using the DeCS/MeSH descriptors "Inflammatory Bowel Disease, Pregnancy, Therapeutics," filtering for articles published from January 1, 2003, to August 4, 2023, in English and/or Portuguese languages, and focusing on clinical trials, comparative studies, case-control studies, multicenter studies, and observational studies, excluding non-human research. **Results:** Initially, the search yielded 997 articles, and after screening, 11 were selected for analysis. Among these, Anti-TNF drugs were studied in all 11 articles, Anti-Integrins in 4 articles, and Anti-Interleukins in 2 articles. These 11 articles assessed outcomes related to abortion (5 articles), preterm birth (9 articles), congenital malformations (6 articles), clinical decompensation (4 articles), birth weight alteration (9 articles), IUGR (3 articles), cesarean section (6 articles), neonatal infections (5 articles), and combined neonatal (3 articles) and gestational outcomes (6 articles). The analysis of these outcomes revealed a positive safety profile regarding of the use of immunobiologics during pregnancy. It was found that higher disease activity is an independent risk factor for a word abortion prognosis (RR=3.41 – 95% CI 1.51 – 7.69). **Conclusion:** The results of this study emphasize the safety of using immunobiologics in pregnant individuals with IBD. The conclusions align with current clinical guidelines, highlighting the importance of considering the patient's profile and disease severity in therapeutic decision-making. In conclusion, current literature supports the safety of using Anti-TNF, Anti-Integrin, and Anti-Interleukin drugs.

Keywords: inflammatory bowel disease; pregnancy; therapeutics.

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Descrição das características dos artigos selecionados	18
Quadro 2 - Descrição dos resultados referente a aborto e natimorto.....	20
Quadro 3 - Descrição dos resultados referente a partos prematuros.....	22
Quadro 4 - Descrição dos resultados referente a malformação congênita.....	24
Quadro 5 - Descrição dos resultados referente a descompensação clínica.....	26
Quadro 6 - Descrição dos resultados referente ao baixo peso ao nascer e PIG.....	28
Quadro 7 - Descrição dos resultados referente ao CIUR.....	29
Quadro 8 - Descrição dos resultados referente à cesárea.....	30
Quadro 9 - Descrição dos resultados referente a infecções no 1º ano de vida	31
Quadro 10 - Descrição dos resultados referente aos desfechos neonatais	32
Quadro 11 - Descrição dos resultados referente aos desfechos gestacionais	33

LISTA DE SIGLAS

5ASA	Aminossalicilatos
6MCP	6-Mercaptopruina
ADA	Adalimumabe
AGA	<i>American Gastroenterological Association</i>
Anti-TNF	Inibidores do Fator de Necrose Tumoral
aRR	Risco Relativo Ajustado
AZA	Azatioprina
BIO	Imunobiológicos
CI	Colite Indeterminada
CIUR	Crescimento Intrauterino Restrito
COR	Corticoides
CZP	Certolizumabe Pegol
DC	Doença de Crohn
DII	Doenças Inflamatórias Intestinais
ECCO	<i>European Crohn's and Colitis Organization</i>
GEDIIB	<i>Brazilian Organization for Crohn's Disease and Colitis</i>
GOL	Golimumabe
IC	Intervalo de Confiança
IFX	Infliximabe
IG	Idade Gestacional
MES	Mesalazina
NEXP	Grupo Não Exposto
OR	<i>Odds Ratio</i>
PIG	Pequeno para Idade Gestacional
RCU	Retocolite Ulcerativa
RR	Risco Relativo
TIO	Tiopurinas
UST	Ustequinumabe
UTIN	Unidade de Terapia Intensiva Neonatal
VDZ	Vedolizumabe

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	11
2	OBJETIVO	13
2.1	OBJETIVO PRIMÁRIO	13
3	METODOLOGIA	14
3.1	FONTE DE INFORMAÇÃO E ESTRATÉGIA DE BUSCA	14
3.2	CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO	14
3.3	MÉTODO PARA A SELEÇÃO DOS ARTIGOS	14
3.4	MÉTODOS DE SÍNTESE	15
3.5	RESULTADO DA BUSCA	15
4	RESULTADOS	17
4.1	RESULTADO DA PESQUISA	17
4.2	DESFECHOS PRIMÁRIOS	19
4.2.1	Aborto	19
4.2.2	Parto prematuro	21
4.2.3	Malformação congênita	23
4.2.4	Descompensação clínica	25
4.3	DESFECHOS SECUNDÁRIOS	27
4.3.1	Alteração no peso e variáveis	27
4.3.2	Crescimento intrauterino restrito	29
4.3.3	Cesárea	30
4.3.4	Infecções no recém-nascido	31
4.3.5	Desfecho neonatal combinado	32
4.3.6	Desfecho gestacional combinado	33
5	DISCUSSÃO	34
6	CONCLUSÃO	40
	REFERÊNCIAS	41

1 INTRODUÇÃO

As Doenças Inflamatórias Intestinais (DII) representam um conjunto de condições que afetam predominantemente o trato gastrointestinal, notadamente o intestino grosso. Este grupo de doenças é composto por três entidades principais: a Doença de Crohn (DC), a Retocolite Ulcerativa (RCU) e a Colite Indeterminada (CI).

A DC é caracterizada pelo acometimento transmural da parede de qualquer parte do trato gastrointestinal, apresentando-se de forma variável, seja com caráter saltatório fibro-estenosante obstrutivo ou penetrante-fistuloso. Por outro lado, a RCU é mais comumente associada a um envolvimento mucoso e submucoso progressivo e ascendente do cólon. Ambas as condições têm em comum o fato de geralmente se manifestarem entre a segunda e a quarta década de vida, afetando predominantemente as mulheres na idade reprodutiva.¹

O diagnóstico preciso da DII representa um desafio, pois não existe um exame patognomônico. Isso frequentemente leva a casos de CI, uma condição que representa até 15% dos diagnósticos de DII. Para determinar o tipo de DII em questão (DC ou RCU), o diagnóstico baseia-se na caracterização dos sintomas, exames laboratoriais e exames de imagem, com a colonoscopia desempenhando um papel fundamental na avaliação.¹

Tanto a DC quanto a RCU têm tido um aumento na sua incidência nas últimas décadas. Em 2015, estudos sugeriram que a incidência, no Brasil, da DC era de aproximadamente 3,5 casos por 100.000 habitantes, enquanto a RCU atingia uma incidência de 4,5 casos por 100.000 habitantes, um número que vem crescendo desde 1986, quando a incidência era de apenas 1 caso por 100.000 habitantes para ambas as DII.²

O tratamento das DII evoluiu consideravelmente nos últimos anos, embora ainda não exista uma cura definitiva para essas condições. Atualmente, o objetivo principal do tratamento é induzir e manter a remissão da doença. Para isso, os profissionais de saúde têm à sua disposição uma variedade de opções terapêuticas, destacando-se as tiopurinas (azatioprina e 6-mercaptopurina) e os imunobiológicos, sendo

antagonistas do fator de necrose tumoral (infliximabe, adalimumabe, certolizumabe pegol e golimumabe), inibidores da integrinas (vedolizumabe e natalizumabe) e anti-interleucina 12/23 (ustequinumabe). Podendo ainda ser realizada a combinação entre imunobiológicos (BIO) e tiopurinas (TIO).³

Nesse cenário, considerando a alta incidência de mulheres afetadas pela DII durante os anos reprodutivos, muitas das quais expressam o desejo de engravidar, a gestão eficaz da doença antes e durante a gravidez assume um papel crucial. Isso se deve ao fato de que a atividade da doença e seus surtos estão relacionados com complicações obstétricas.⁴

Dados epidemiológicos relativos à DC indicam que, em média, aproximadamente 45% das mulheres optam por não aderir ao tratamento medicamentoso durante a gravidez, principalmente devido ao receio dos potenciais efeitos adversos desses medicamentos no feto.⁵ É importante destacar que a maioria dos agentes imunobiológicos, à exceção do certolizumabe pegol (CZP), apresenta a capacidade de atravessar a barreira placentária durante o segundo e terceiros trimestres da gestação, podendo persistir no organismo infantil até o nono mês de vida.³ Diante dessa perspectiva, surgem questionamentos acerca da segurança do uso desses biológicos durante a gestação.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO PRIMÁRIO

Investigar a segurança do tratamento com imunobiológicos nas doenças inflamatórias intestinais durante o período gestacional, através de uma revisão sistemática da literatura dos últimos 20 anos.

3 MÉTODO

3.1 FONTE DE INFORMAÇÃO E ESTRATÉGIA DE BUSCA

Essa revisão sistemática foi feita com artigos coletados na plataforma PubMed/MEDLINE, em agosto de 2023, através das palavras chaves, conforme os descritores atribuídos pelo DeCS/MeSH: “Inflammatory Bowel Disease, Pregnancy e Therapeutics”.

3.2 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO

Foram incluídos artigos publicados entre 01 de janeiro de 2003 e 04 de agosto de 2023, nos idiomas inglês e/ou português e que se restringiram a estudos com humanos. Foram selecionados apenas artigos do tipo: “Clinical Trial, Clinical Trial Phase III, Clinical Trial Phase IV, Comparative Study, Controlled Clinical Trial, Multicenter Study, Observational Study e Randomized Controlled Trial”.

Foram excluídos artigos que não traziam informações do tratamento com uso de imunobiológicos para DII durante a gestação, não abordando tratamento em pacientes com DII, segurança do tratamento, estudos em população não gestacional, artigos de revisão, diretrizes de sociedade ou artigos que não traziam dados estatísticos sobre a segurança do tratamento.

3.3 MÉTODO PARA A SELEÇÃO DOS ARTIGOS

A seleção dos artigos seguiu uma análise criteriosa advinda por todos os autores de forma independente, e em caso de divergência sobre a escolha, foi discutida em conjunto. Primeiramente foi realizada a leitura dos títulos dos artigos para avaliar se eles se enquadraram nos critérios de inclusão e exclusão. Após, os autores leram os resumos restantes, para confirmar se eram compatíveis com os critérios de inclusão e exclusão. Por fim, foi feita a leitura na íntegra dos artigos restantes, e então excluídos aqueles que não se enquadraram em todos os critérios dessa revisão sistemática.

3.4 MÉTODOS DE SÍNTESE

A síntese dos artigos foi feita no software Microsoft Excel em formato de quadros, computando, se aplicável, as características dos grupos expostos e grupos controles, local da realização dos estudos, ano de publicação e revista de publicação. Os desfechos avaliados foram sintetizados descrevendo suas análises estatísticas, quando realizadas pelos autores, e foi relatado a interpretação das análises.

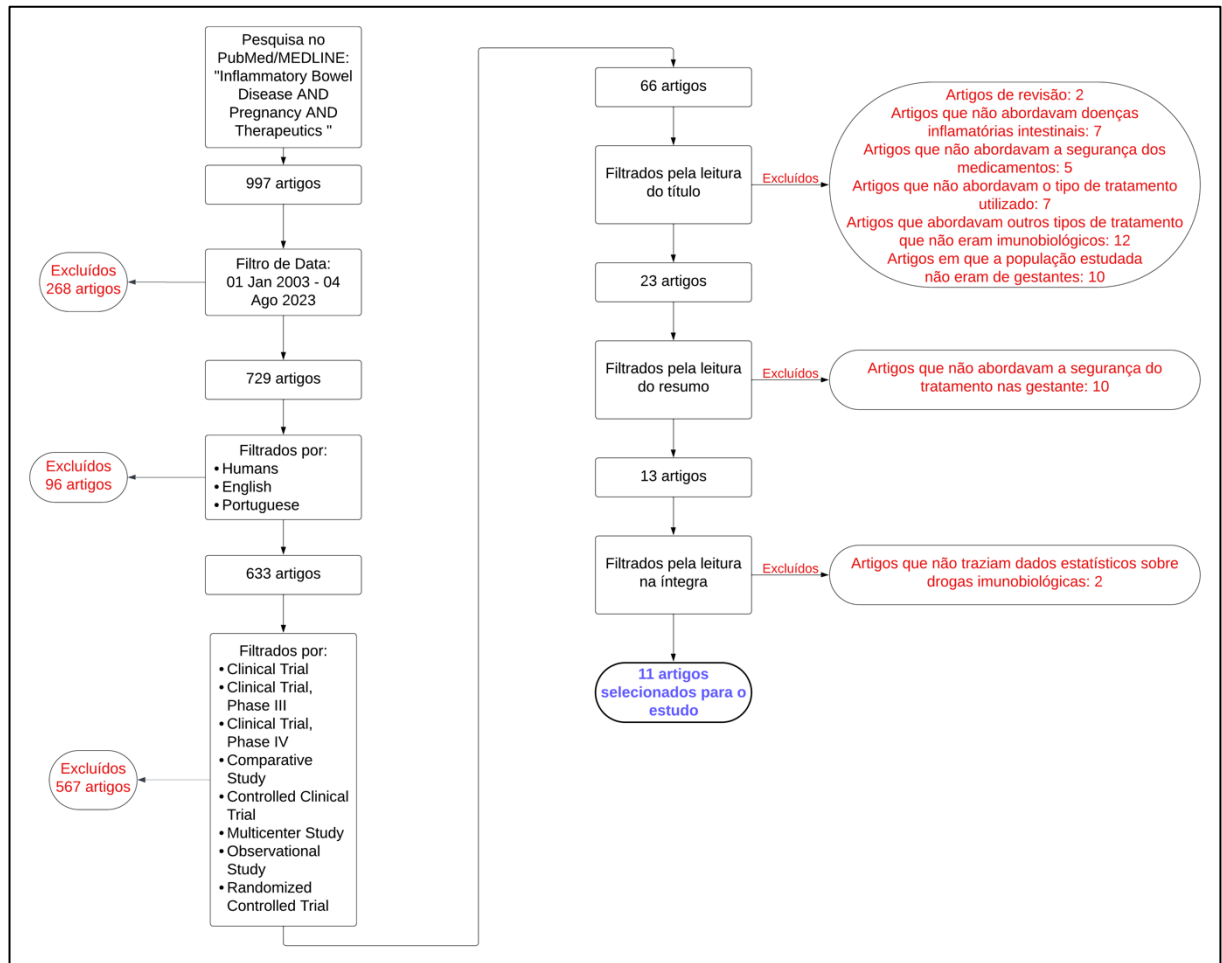
3.5 RESULTADO DA BUSCA

A pesquisa no banco de dados PUBMED/MEDLINE utilizando os descritores “*Inflammatory Bowel Disease, Pregnancy e Therapeutics*” resultou em 997 artigos. Após a aplicação do filtro data de publicação, foram identificados 729 artigos, e ao adicionar os filtros “Humans, English, Portuguese”, esse número foi reduzido para 663 artigos. Posteriormente, ao aplicar o filtro dos tipos de estudo (“Clinical Trial, Clinical Trial Phase III, Clinical Trial Phase IV, Comparative Study, Controlled Clinical Trial, Multicenter Study, Observational Study e Randomized Controlled Trial”), restaram 66 artigos para análise.

Inicialmente, procedeu-se à leitura dos títulos dos artigos para avaliar sua aderência aos critérios de inclusão e exclusão, resultando na exclusão de 43 artigos devido. Nessa etapa foram excluídos artigos de revisão; artigos que não abordavam DII; artigos que não abordavam a segurança dos medicamentos; artigos que não abordavam o tipo de tratamento utilizado; artigos que abordavam outros tipos de tratamento que não eram BIO e artigos em que a população estudada não eram de gestantes. Em seguida, os resumos dos 23 artigos remanescentes foram lidos pelos autores para confirmar sua compatibilidade com os critérios estabelecidos, resultando na exclusão de mais 10 artigos. Eles foram excluídos por não abordarem a segurança do tratamento na população gestante.

Por fim, os 13 artigos restantes foram lidos na íntegra, resultando na exclusão de 2 artigos que não realizaram análises estatísticas. Assim, 11 artigos foram selecionados como relevantes para a pesquisa, constituindo a base fundamental para este estudo como representado na Figura 1.

Figura 1 - Fluxograma de escolha dos artigos



Fonte: Elaborado pelos autores (2023).

4 RESULTADOS

4.1 RESULTADO DA PESQUISA

Nesta revisão sistemática, selecionamos um total de 11 artigos. Dentre estes, três foram estudos multicêntricos conduzidos em diferentes países,^{4, 6, 7} enquanto outros dois tiveram origem nos Estados Unidos^{3, 8} e um em Israel⁹ e o restante em países da Europa.¹⁰⁻¹⁴ A maioria dos artigos, oito no total, foi publicada nos últimos 10 anos.^{3, 4, 6-11} Quanto aos desenhos dos estudos, encontramos que cinco eram coortes retrospectivos^{4, 6, 8, 11, 12} e seis eram coortes prospectivos.^{3, 7, 9, 10, 13, 14} Destacamos o artigo de Meyer et al.¹¹ (2022), como aquele com o maior número de participantes, com 2.403 no grupo exposto e 2.890 no grupo controle. O segundo maior artigo foi o estudo PIANO conduzido por Mahadevan et al.³ (2021), que incluiu um grupo de pacientes em tratamento com BIO (642 pacientes), BIO associados a TIO (227 pacientes), apenas TIO (242 pacientes) e um grupo controle com 379 participantes não expostos aos imunobiológicos.

No que diz respeito aos imunobiológicos, observamos que os agentes inibidores do fator de necrose tumoral (Anti-TNF) foram as drogas mais estudadas, com um total de oito artigos.^{3, 4, 6, 8, 11-14} Em seguida, o vedolizumabe (VDZ) foi objeto de estudo em quatro artigos,^{3, 6, 9, 10} e o ustequinumabe (UST) em dois.^{3, 10} Exploramos uma ampla variedade de grupos expostos e controle, sendo que três artigos avaliaram a continuação ou interrupção do tratamento com Anti-TNF em momentos diferentes.^{7, 8, 11} O Quadro 1 abaixo traz as principais características individuais de cada artigo selecionado para essa revisão.

Quadro 1 – Descrição das características dos artigos selecionados

Título	Pregnancy and Neonatal Outcomes after Fetal Exposure To Biologics and Thiopurines among Women with Inflammatory Bowel Disease	Safety of Ustekinumab and Vedolizumab During Pregnancy—Pregnancy, Neonatal, and Infant Outcome: A Prospective Multicentre Study	Benefits and Risks Associated With Continuation of Anti-Tumor Necrosis Factor After 24 Weeks of Pregnancy in Women With Inflammatory Bowel Disease	Safety of Thiopurines and Anti-TNF- α Drugs During Pregnancy in Patients With Inflammatory Bowel Disease	Pregnancy outcomes in inflammatory bowel disease patients treated with vedolizumab, anti-TNF or conventional therapy: results of the European CONCEIVE study	Outcome of Pregnancy in Women with Inflammatory Bowel Disease Treated with Antitumor Necrosis Factor Therapy	Pregnancy and newborn outcome of mothers with inflammatory bowel diseases exposed to anti-TNF- α therapy during pregnancy: three-center study	Early Discontinuation of Infliximab in Pregnant Women With Inflammatory Bowel Disease	Anti-TNF Therapy in Pregnant Women With Inflammatory Bowel Disease: Effects of Therapeutic Strategies on Disease Behavior and Birth Outcomes	Long-term Safety of Uterine Exposure to Anti-TNF α Drugs for the Treatment of Inflammatory Bowel Disease: Results from the Multicenter European TEDDY Study	Exposure to Vedolizumab in IBD Pregnant Women Appears of Low Risk for Mother and Neonate: A First Prospective Comparison Study
Identificação	Mahadevan et al. (2021) (PIANO STUDY)	Mitrova et al. (2022)	Meyer et al. (2022)	Casanova et al. (2013)	Moens et al. (2020) (CONCEIVE STUDY)	Schmizler et al. (2011)	Bortlik et al. (2013)	Truta et al. (2020)	Juulsgaard et al. (2020)	Chaparro et al. (2018) (TEDDY STUDY)	Shitrit et al. (2019)
Identificação nas referências	3	10	11	12	6	13	14	8	7	4	9
Revista de Publicação	Gastroenterology	J Crohns Colitis	Ann Intern Med	Am J Gastroenterol	Aliment Pharmacol Ther	Inflamm Bowel Dis	Scand J Gastroenterol	Inflamm Bowel Dis	Inflamm Bowel Dis	Am J Gastroenterol	Am J Gastroenterol
Ano de Publicação	2021	2022	2022	2013	2020	2011	2013	2020	2020	2018	2019
Local do Estudo	EUA	REPÚBLICA TCHECA	FRANÇA	ESPAINHA	MULTICENTRICO (EUROPA)	BÉLGICA	REPÚBLICA TCHECA	EUA	DINAMARCA, AUSTRÁLIA E NOVA ZELÂNDIA	MULTICENTRICO (EUROPA)	ISRAEL
Data da Coleta de Dados	JANEIRO 2007 - MARÇO 2019	GRUPO EXPOSTO: JAN 2017 - DEZEMBRO 2021. GRUPO CONTROLE 2013 - 2017 E 2017 - 2021	GRAVIDEZES ENTRE ABRIL 2010 - DEZEMBRO 2020	NÃO INFORMADO	VEDOLIZUMAB MAR 2009 - DEZEMBRO 2018. CONTROLE NÃO INFORMADO	NOVEMBRO 1994 - NOVEMBRO 2008	JANEIRO 2007 - DEZEMBRO 2012	2011 - 2015	DEZEMBRO 2011 - DEZEMBRO 2015	DE 1999 ATÉ 2014	NÃO INFORMADO
Drogas Estudadas	IFX, ADA, CZP, GOL, NAT, VDZ, UST, AZA, 6MCP, MES, COR, ATB	UST, VDZ, ADA e IFX	IFX, ADA, GOL, CZP	AZA, 6MCP, IFX, ADA, CZP	VDZ, IFX, ADA, MES, COR	IFX, ADA, 5ASA, AZA, 6MCP, COR	IFX, ADA	IFX	IFX, ADA	IFX, ADA, CZP, TIO	VDZ, TNF, 5ASA, TIO
Desenho do Estudo	COORTE LONGITUDINAL PROSPECTIVO	COORTE LONGITUDINAL PROSPECTIVO	COORTE LONGITUDINAL RETROSPECTIVO	COORTE RETROSPECTIVO, MULTICENTRICO	COORTE LONGITUDINAL RETROSPECTIVO	COORTE LONGITUDINAL PROSPECTIVO	COORTE LONGITUDINAL PROSPECTIVO	COORTE RETROSPECTIVO	COORTE PROSPECTIVO	COORTE RETROSPECTIVO	COORTE PROSPECTIVO
Grupos	Grupo exposto: BIO = IFX, ADA, CZP, GOL, NAT, VDZ, UST TIO = AZA, 6MCP BIO + TIO	Grupo exposto: VDZ ou UST	Grupo exposto: Continuação do TNF a partir de 24 semanas IG	Grupo exposto: A: TIO (AZA ou 6MCP) B: TNF (IFX, ADA ou CZP) ou TNF + TIO	Grupo exposto: VDZ	Grupo exposto: TNF (IFX ou ADA)	IFX ou ADA	Grupo exposto: Descontinuação tardia do IFX (após 30-32IG)	Grupo exposto: TNF (IFX, ADA, CZP) ou TNF + TIO	Grupo exposto: TNF (IFX, ADA, CZP) ou TNF + TIO	Grupo exposto: VDZ
Tamanho das amostras	BIO n=642; TIO n=242; BIO + TIO n=227; NEXP n=379	UST n=54; VDZ n=39; TNF n=90	Continuação TNF n=2403; Interrupção TNF n=2890	Grupo Controle: NEXP (5ASA, COR, 5ASA+COR ou Nentium)	TNF antes da gestação n=53; TNF durante a gestação n=42; NEXP n=78; S/DII n=56	Grupo controle: NEXP (5ASA, AZA, 6MCP, COR) ou S/DII	IFX n=32 ADA n=9	Grupo controle: Descontinuação precoce do IFX	Grupo controle: NEXP ou NEXP (5ASA ou TIO)	Grupo controle: NEXP ou NEXP (5ASA ou TIO)	VDZ n=21; Anti-TNF n=64; Tratamento Convencional n=184

Legenda: 5ASA: Aminoácidos | 6MCP: 6-Mercaptopurina | ADA: Adalimumabe | ATB: Antibiótico | AZA: Azatioprina | BIO: Imunobiológicos | COR: Corticóides | CZP: Certolizumabe Pegol | EUA: Estados Unidos da América | GOL: Golimumabe | IFX: Infliximabe | IG: Idade Gestacional | MES: Mesalazina | NAT: Natalizumabe | NEXP: Grupo Não Exposto aos Imunobiológicos | TIO: Thiopurinas | TNF: Inibidores do Fator de Necrose Tumoral | UST: Ustekinumabe | VDZ: Vedolizumabe

Fonte: Elaborado pelos autores (2023).

4.2 DESFECHOS PRIMÁRIOS

4.2.1 Aborto

Um conjunto de cinco estudos abordaram a relação entre o uso de imunobiológicos e o desfecho de aborto.^{3, 6, 9, 10, 13} Três desses estudos compararam gestantes que utilizaram imunobiológicos com àquelas que não utilizaram, não revelando diferenças estatisticamente significativas no que diz respeito ao desfecho de abortos.^{3, 6, 13} Adicionalmente, um estudo comparou o uso de UST ou VDZ com Anti-TNF,¹⁰ enquanto outro comparou o uso de VDZ com Anti-TNF,⁶ ambos demonstrando que essas medicações não aumentam o risco de aborto quando comparados com os Anti-TNF.

Entretanto, em um estudo específico, observou-se que 20,8% das gestantes que utilizaram VDZ experimentaram aborto espontâneo, enquanto nenhum caso de aborto foi registrado no grupo que utilizou Anti-TNF, e apenas 2,2% das gestantes submetidas à terapia com TIO e/ou azatioprina (AZA) vivenciaram abortos. Embora não tenha sido realizada uma análise estatística, com um escore de ponderação, sobre o desfecho aborto nesse estudo, foram explicados alguns fatores que contribuíram para essa disparidade numérica. O grupo exposto consistia em 21 gestantes, das quais 5 tiveram abortos espontâneos (20,8%). Dessas, 3 apresentaram doença ativa no momento da concepção e 2 foram gestações por fertilização in vitro em mulheres acima de 45 anos com DC ativa. Nesse grupo, as pacientes em uso de VDZ fizeram muito mais uso de corticoide e 96% do grupo exposto já haviam utilizado algum outro BIO com refratariedade ao tratamento, apresentando uma forma mais grave da doença.⁹

Além disso, três artigos conduziram análises sobre a associação entre o uso de agentes imunobiológicos e a incidência de natimortos.^{6, 8, 11} Um desses estudos analisou o risco desse desfecho com a manutenção do Anti-TNF após a 24^a semana de gestação, não demonstrando um aumento estatisticamente significativo no risco.¹¹ Outro, comparou a descontinuação precoce (mais de 90 dias do parto) com a descontinuação tardia do Anti-TNF durante a gestação, evidenciando que não há diferenças estatísticas entre os dois grupos.⁸ Por último, um estudo investigou a

ocorrência de natimortos em grávidas que utilizaram VDZ, comparando este grupo com aquelas que utilizaram Anti-TNF ou não utilizaram BIO, não sendo encontrado diferença estatisticamente significativa entre os grupos.⁶ Todas as informações acerca desses desfechos estão relatadas no Quadro 2.

Quadro 2 – Descrição dos resultados referentes a aborto e natimorto

Identificação do Artigo	Aborto	Natimorto
Mahadevan et al. (2021)	A comparação entre: BIO comparado aos NEXP OR 1,3 (IC 95% 0,5 - 3,0) não houve significância estatística; A comparação entre: BIO + TIO comparado aos NEXP não houve significância estatística OR 1,1 (IC 95% 0,3 - 3,3). Ao se analisar a Atividade da doença em si, foi encontrado que ela é fator de risco para aborto com RR 3,41 (IC 95% 1,51 - 7,69).	
Mitrova et al. (2022)	A comparação entre: UST (20,4%) comparado ao TNF (10,0%) não houve significância estatística (Valor-P >0,05); A comparação entre: VDZ (5,1%) comparado ao TNF (10,0%) não houve significância estatística (Valor-P>0,05).	
Meyer et al. (2022)		A comparação entre: Manter TNF após IG 24 semanas (0,4%) comparado à interrupção com menos de 24 semanas (0,2%) não houve significância estatística aRR 2,16 (IC 95% 0,64 - 7,81).
Casanova et al. (2013)		
Moens et al. (2020)	A comparação entre: VDZ (16%) comparado aos TNF (13%) não houve significância estatística (Valor-P=0,567); A comparação entre: VDZ (16%) comparado aos NEXP (10%) não houve significância estatística (Valor-P=0,216). Ao fazer a análise de aborto excluindo a atividade de doença, não foi encontrado significância estatística, com Valores-P > 0,05.	A comparação entre: VDZ (1%) comparado aos TNF (0%) não houve significância estatística (Valor-P=0,298); A comparação entre: VDZ (1%) comparado aos NEXP (0%) não houve significância estatística (Valor-P=0,300).
Schnitzler et al. (2011)	A comparação entre: Uso de TNF (21%) comparado à População sadla (14%) não houve significância estatística (Valor-P=0,423).	
Bortlik et al. (2013)		
Truta et al. (2020)		A comparação entre: Descontinuação tardia TNF (0,31%) comparado à Descontinuação precoce TNF (1,47%) não houve significância estatística (Valor-P=0,228).
Julsgaard et al. (2020)		
Chaparro et al. (2018)		
Shitrit et al. (2019)	Não foi feita análise estatística sobre aborto e sim sobre parto vivo. A comparação entre: VDZ (62,5%) comparado aos TNF (100%) e NEXP (96,9%) houve significância estatística (Valor-P<0,001).	

Legenda: aRR Risco Relativo Ajustado | BIO: Imunobiológicos | IC: Intervalo de Confiança | IG: Idade Gestacional | NEXP: Grupo Não Exposto aos Imunobiológicos | OR: Odds Ratio | RR: Risco Relativo | TIO: Tiopurinas | TNF: Inibidores do Fator de Necrose Tumoral | UST: Ustekinumabe | VDZ: Vedolizumabe

Fonte: Elaborado pelos autores (2023).

4.2.2 Parto prematuro

Nove estudos investigaram a associação entre o uso de imunobiológicos e o desfecho de parto prematuro.^{3, 4, 6-11, 13, 14} Quatro desses estudos realizaram comparações entre gestantes que utilizaram BIO e grupos de gestantes não expostas (NEXP), não evidenciando diferenças estatisticamente significativas entre esses grupos.^{3, 4, 6, 9} Além disso, dois artigos compararam o uso de VDZ com Anti-TNF,⁶ e um outro artigo comparou o UST ou VDZ com Anti-TNF.¹⁰ Todos eles indicaram que essas medicações não aumentam o risco de parto prematuro.

É relevante observar que um estudo específico destacou um maior risco de parto prematuro em gestantes que utilizaram Anti-TNF em comparação com gestantes saudáveis. No entanto, o estudo ressalta que, por se tratar de um trabalho que compara gestantes com DII com gestantes saudáveis, é esperado um maior número de complicações naquelas com DII. Além disso, o estudo destacou que essas gestantes que utilizaram Anti-TNF possuíam uma forma mais grave da doença, com maior refratariedade a outras medicações, como AZA, e, portanto, já possuíam histórico prévio de gestações desfavoráveis.¹³

Outro ponto a ser destacado é que três artigos avaliaram a segurança do uso de Anti-TNF no terceiro trimestre de gestação. Em todos esses estudos, foi demonstrada segurança em relação ao desfecho de parto prematuro.^{7, 8, 11} Dois desses trabalhos apresentaram dados estatisticamente significativos que indicaram que o uso de Anti-TNF no terceiro trimestre é um fator protetor contra o parto prematuro.^{8, 11} Todas as informações acerca desses desfechos estão relatadas no Quadro 3.

Quadro 3 – Descrição dos resultados referentes a partos prematuros

Identificação do Artigo	Prematuro	Muito Prematuro
Mahadevan et al. (2021)	A comparação entre: BIO comparado aos NEXP não houve significância estatística OR 0,9 (IC 95% 0,5 - 1,5); A comparação entre: BIO + TIO comparado aos NEXP apresentou OR 1,8 (IC 95% 1,0 - 3,3).	
Mitrova et al. (2022)	A comparação entre: UST (2,3%) comparado ao TNF (6,3%) não houve significância estatística (Valor-P=0,423); A comparação entre: VDZ (8,6%) comparado ao TNF (6,3%) não houve significância estatística (Valor-P=0,699).	
Meyer et al. (2022)	A comparação entre: Manter TNF após IG de 24 semanas (7,6%) comparado à interrupção com menos de 24 semanas (8,9%) mostrou ser protetora aRR 0,82 (IC 95% 0,68 - 0,99).	A comparação entre: Manter TNF após IG de 24 semanas (1,0%) comparado à interrupção com menos de 24 semanas (1,3%) mostrou ser protetora aRR 0,81 (IC 95% 0,71 - 0,98).
Casanova et al. (2013)		
Moens et al. (2020)	A comparação entre: VDZ (16%) comparado aos TNF (9%) não houve significância estatística (Valor-P =0,151); A comparação entre: VDZ (16%) comparado aos NEXP (7%) não houve significância estatística (Valor-P=0,079). A análise quando feita, ajustada pela atividade da doença, também não mostrou significância estatística, com Valores-P > 0,05.	
Schnitzler et al. (2011)	A comparação entre: TNF (25%) comparado à População sadia (6%) foi significativa estatisticamente (Valor-P=0,023).	
Bortlik et al. (2013)		
Truta et al. (2020)	A comparação entre: Descontinuação tardia do TNF (6,2%) comparado à Descontinuação precoce (13,2%) foi significativa estatisticamente (Valor-P=0,049).	
Julsgaard et al. (2020)	A comparação entre: Descontinuação tardia do TNF (7%) comparado à Descontinuação precoce (4%) não houve significância estatística (Valor-P=0,40).	
Chaparro et al. (2018)	A comparação entre: RN exposto ao TNF (10,6%) comparado ao RN não exposto ao TNF (7,3%) houve significância estatística (Valor-P=0,09).	
Shitrit et al. (2019)	A comparação entre: VDZ (20%) comparado aos TNF (15,9%) e ao NEXP (14,3%) não houve significância estatística (Valor-P=0,80).	

Legenda: aRR Risco Relativo Ajustado | BIO: Imunobiológicos | IC: Intervalo de Confiança | IG: Idade Gestacional | NEXP: Grupo Não Exposto aos Imunobiológicos | OR: Odds Ratio | RN: Recém Nascido | TIO: Tiopurinas | TNF: Inibidores do Fator de Necrose Tumoral | UST: Ustequinumabe | VDZ: Vedolizumabe

Fonte: Elaborado pelos autores (2023).

4.2.3 Malformação congênita

Verificou-se seis artigos que analisaram a ocorrência de malformações em gestantes que utilizaram imunobiológicos.^{3, 4, 6-8, 10} Três desses estudos observaram a influência medicamentosa em relação a grupos não expostos, constatando que o uso de imunobiológicos em geral,³ VDZ⁶ e Anti-TNF⁴ não apresentaram significância estatística para a ocorrência desse desfecho. Além disso, também não foi encontrada associação entre as terapias utilizadas na comparação de UST ou VDZ com Anti-TNF,¹⁰ e na comparação entre VDZ com Anti-TNF.⁶

Por fim, dois artigos avaliaram a possibilidade de associação de risco entre a manutenção do uso do Anti-TNF durante o terceiro trimestre da gestação e a interrupção antes desse marco, e não encontraram associação estatística que reforçasse o aumento de casos, de acordo com a data da interrupção.^{7, 8} Todas as informações acerca desses desfechos estão relatadas no Quadro 4.

Quadro 4 – Descrição dos resultados referentes a malformação congênita

Identificação do Artigo	Malformação congênita
Mahadevan et al. (2021)	A comparação entre: BIO comparado aos NEXP não houve significância estatística OR 1,5 (IC 95% 0,9 - 2,5); A comparação entre: BIO + TIO comparado aos NEXP não houve significância estatística OR 1,6 (IC 95% 0,8 - 3,1).
Mitrova et al. (2022)	A comparação entre: UST (7%) comparado aos TNF (2,5%) não houve significância estatística (Valor-P=0,344); A comparação entre: VDZ (5,7%) comparado aos TNF (2,5%) não houve significância estatística (Valor-P=0,585).
Meyer et al. (2022)	
Casanova et al. (2013)	
Moens et al. (2020)	A comparação entre: VDZ (5%) comparado aos TNF (2%) não houve significância estatística (Valor-P =0,407); A comparação entre: VDZ (5%) comparado aos NEXP (2%) não houve significância estatística (Valor-P=0,354).
Schnitzler et al. (2011)	
Bortlik et al. (2013)	
Truta et al. (2020)	A comparação entre: Descontinuação tardia do TNF (6,6%) comparado à Descontinuação precoce (5,9%) não houve significância estatística (Valor-P=0,826).
Julsgaard et al. (2020)	A comparação entre: Descontinuação tardia do TNF (3%) comparado à Descontinuação precoce (2%) não houve significância estatística (Valor-P =1,00).
Chaparro et al. (2018)	A comparação entre: RN exposto ao TNF (5,4%) comparado ao RN não exposto ao TNF (2,6%) não houve significância estatística (Valor-P= 0,06).
Shitrit et al. (2019)	
Legenda: BIO: Imunobiológicos IC: Intervalo de Confiança IG: Idade Gestacional NEXP: Grupo Não Exposto aos Imunobiológicos OR: Odds Ratio RN: Recém Nascido TIO: Tiopurinas TNF: Inibidores do Fator de Necrose Tumoral UST: Ustequinumabe VDZ: Vedolizumabe	

Fonte: Elaborado pelos autores (2023).

4.2.4 Descompensação clínica

Foram identificados quatro artigos que observaram a incidência de reativação da doença durante o período gestacional.^{7-9, 11} Dentre eles, três artigos analisaram a influência do momento de retirada do Anti-TNF em uso e sua respectiva correlação com a atividade da doença.^{7, 8, 11} Meyer et al.¹¹ (2022) em seu estudo relatou que a manutenção da terapia com Anti-TNF após a 24^a semana foi um fator protetor para a ocorrência de ativação da doença, dado também comprovado por Truta et al.⁸ (2020), que mostrou que a incidência do desfecho foi menor no grupo de descontinuação tardia de Anti-TNF em comparação ao grupo que retirou a medicação antes do terceiro trimestre (Valor-P < 0,0001). No estudo dirigido por Julsgaard et al.⁷ (2020), não foi possível mostrar significância estatística para o desfecho nas gestantes em que se encontravam em remissão no 1° e 2° trimestre.

Shitrit et al.⁹ (2019), ao comparar as diferentes terapêuticas para as DII, utilizando VDZ, Anti-TNF e grupo NEXP, mostrou significância estatística, indicando que o grupo em uso de VDZ teve menos recaídas da doença (ao fazer a análise excluindo as gestantes com doença em atividade no momento da concepção). Além disso, no estudo dirigido Truta et al.⁸ (2020) mostrou que a retirada do Anti-TNF antes do 3° trimestre está estatisticamente associada com a necessidade de prescrição de corticosteroides para controle da doença. Todas as informações acerca desses desfechos estão relatadas no Quadro 5.

Quadro 5 – Descrição dos resultados referentes a descompensação clínica

Identificação do Artigo	Descompensação clínica	Descompensação clínica no 3º TRI	Necessidade de Corticoide
Mahadevan et al. (2021)			
Mitrova et al. (2022)			
Meyer et al. (2022)	A comparação entre: Manter TNF após IG 24 semanas (35,8%) comparado à Interrupção antes das 24 semanas (39,0%) mostrou efeito protetor aRR 0,93 (IC 95% 0,86 - 0,99). Ao realizar a análise do subgrupo de relapso da doença depois da retirada até o parto, não foi encontrada significância estatística aRR 0,90 (IC 95% 0,80 - 1,02); Na análise do subgrupo do momento do parto até 6 meses, foi encontrado efeito protetor em manter TNF após 24 semanas aRR 0,91 (IC 95% 0,84 - 0,99).		
Casanova et al. (2013)			
Moens et al. (2020)			
Schnitzler et al. (2011)			
Bortlik et al. (2013)			
Truta et al. (2020)	A comparação entre: Descontinuação tardia do TNF (1,5%) comparado à Descontinuação precoce (11,7%) houve significância estatística (Valor-P<0,0001).	A comparação entre: Descontinuação precoce do TNF comparado à Descontinuação tardia foi fator de risco OR 5,98 (IC 95% 1,83 - 19,5).	A comparação entre: Descontinuação tardia do TNF (1,9%) comparado à Descontinuação precoce (10,2%) houve significância estatística (Valor-P<0,0001).
Julsgaard et al. (2020)	A comparação entre: Descontinuação tardia do TNF (11%) comparado à Descontinuação precoce (2%) não houve significância estatística RR 0,20 (IC 95% 0,02 - 1,56 - Valor-P = 0,08).		
Chaparro et al. (2018)			
Shitrit et al. (2019)	Descompensação Clínica <u>Excluindo Atividade da Doença Durante a Concepção</u> . A comparação entre: VDZ (6,2%) comparado aos TNF (29,2%) e aos NEXP (39,7%) houve significância estatística (Valor-P=0,015).		A comparação entre: VDZ (9,5%) comparado aos TNF (14,6%) e aos NEXP (22,1%) não houve significância estatística (Valor-P=0,18).

Legenda: aRR Risco Relativo Ajustado | BIO: Imunobiológicos | IC: Intervalo de Confiança | IG: Idade Gestacional | NEXP: Grupo Não Exposto aos Imunobiológicos | OR: Odds Ratio | RN: Recém Nascido | RR: Risco Relativo | TNF: Inibidores do Fator de Necrose Tumoral | TRI: Trimestre | VDZ: Vedolizumabe

Fonte: Elaborado pelos autores (2023).

4.3 DESFECHOS SECUNDÁRIOS

4.3.1 Alteração no peso e variáveis

No que se refere ao peso ao nascer, é importante destacar que dois estudos abordaram como os BIO afetam esse fator quando comparados a grupos NEXP.^{3, 4} Um dos estudos investigou o impacto dos BIO em geral,³ enquanto o outro se concentrou nos medicamentos do tipo Anti-TNF.⁴ Ademais, a pesquisa dirigida por Bortlik et al.¹⁴ (2013) avaliou o desfecho na alteração do peso entre gestantes em uso de infliximabe (IFX) e adalimumabe (ADA). Em todos esses estudos, não foram encontradas evidências estatisticamente que indicassem um aumento no risco de recém-nascidos com baixo peso. Além desses resultados, um estudo analisou UST e VDZ quando comparados ao de Anti-TNF, não sendo encontradas associações significativas com desfechos relacionados ao peso ao nascer.¹⁰

Outro ponto importante a ser considerado é o impacto da descontinuação tardia de Anti-TNF durante a gravidez, uma questão que foi avaliada em dois estudos.^{7, 8} Em ambos os cenários, não se observaram vínculos estatisticamente significativos com desfechos relacionados ao baixo peso.

Além disso, é relevante mencionar a investigação da ocorrência de casos de pequeno para a idade gestacional (PIG) em cinco estudos.^{3, 6, 7, 11, 13} Dois desses estudos se aprofundaram na análise do uso Anti-TNF, buscando compreender se há associações entre o uso dessas medicações durante o 3º trimestre e o risco de ocorrência de PIG. De forma notável, em nenhum desses estudos, encontrou uma relação significativa, o que indica que o uso de Anti-TNF nesses períodos não está ligado a um aumento no risco de PIG.^{7, 11} Essa tendência se repetiu ao comparar o uso de BIO com gestantes NEXP, onde novamente não foram observadas associações.¹³ Ademais, o artigo publicado por Moens et al.⁶ (2020) comparou o uso de VDZ com Anti-TNF e também com um grupo de gestantes NEXP, sendo encontrados resultados semelhantes, uma vez que não foram identificadas correlações com o desfecho acima. Todas as informações acerca desses desfechos estão relatadas no Quadro 6.

Quadro 6 – Descrição dos resultados referentes ao baixo peso ao nascer e PIG

Identificação do Artigo	Baixo peso ao nascer	PIG
Mahadevan et al. (2021)	A comparação entre: BIO comparado aos NEXP não houve significância estatística OR 1,0 (IC 95% 0,5 - 1,8); A comparação entre: BIO + TIO comparado aos NEXP não houve significância estatística OR 1,2 (IC 95% 0,6 - 2,5).	A comparação entre: BIO comparado aos NEXP não houve significância estatística OR 1,1 (IC 95% 0,5 - 2,0); A comparação entre: BIO + TIO comparado aos NEXP não houve significância estatística OR 0,7 (IC 95% 0,3 - 1,8).
Mitrova et al. (2022)	A comparação entre: UST (10%) comparado aos TNF (6,1%) não houve significância estatística (Valor-P=0,623); A comparação entre: VDZ (6,3%) comparado aos TNF (6,1%) não houve significância estatística (Valor-P=1,00).	
Meyer et al. (2022)		A comparação entre: Manter TNF após IG de 24 semanas (13,1%) comparado à Interrupção antes das 24 semanas (12,9%) não houve significância estatística aRR 1,01 (IC 95% 0,88 - 1,17).
Casanova et al. (2013)		
Moens et al. (2020)		A comparação entre: VDZ (3%) comparado aos TNF (1%) não houve significância estatística (Valor-P=0,318); A comparação entre: VDZ (3%) comparado aos NEXP (2%) não houve significância estatística (Valor-P=0,622).
Schnitzler et al. (2011)		A comparação entre: TNF (6%) comparado à População sadia (8%) não houve significância estatística (Valor-P=0,999).
Bortlik et al. (2013)	A comparação entre: IFX comparado ao ADA não houve significância estatística (Valor-P= 0,79).	
Truta et al. (2020)	A comparação entre: Descontinuação tardia do TNF (13,9%) comparado à Descontinuação precoce (18,1%) não houve significância estatística (Valor-P=0,38).	
Julsgaard et al. (2020)	A comparação entre: Descontinuação tardia do TNF (9%) comparado à Descontinuação precoce (2%) não houve significância estatística (Valor-P=0,10)	A comparação entre: Descontinuação tardia do TNF (4%) comparado à Descontinuação precoce (0%) não houve significância estatística (Valor-P=0,13).
Chaparro et al. (2018)	A comparação entre: RN exposto ao TNF (10,6%) comparado ao RN não exposto ao TNF (6,8%) não houve significância estatística (Valor-P=0,05).	
Shitrit et al. (2019)		

Legenda: ADA: Adalimumabe | aRR Risco Relativo Ajustado | BIO: Imunobiológicos | IC: Intervalo de Confiança | IFX: Infliximabe | IG: Idade Gestacional | NEXP: Grupo Não Exposto aos Imunobiológicos | OR: Odds Ratio | PIG: Pequeno para Idade Gestacional | RN: Recém Nascido | TIO: Tiopurinas | TNF: Inibidores do Fator de Necrose Tumoral | UST: Ustequinumabe | VDZ: Vedolizumabe

Fonte: Elaborado pelos autores (2023).

4.3.2 Crescimento Intrauterino Restrito

Um total de três artigos apresentaram análises relativas à restrição do crescimento intrauterino (CIUR).^{3, 4, 8} Dois desses artigos investigaram a possível relação entre o uso de BIO e o CIUR, concluindo que não existe uma associação estatística entre esses dois fatores, quando comparados ao grupo NEXP.^{3, 4} O terceiro artigo, por sua vez, realizou uma comparação entre a descontinuação precoce e a descontinuação tardia do IFX. Os resultados indicaram que não há significância estatística ao se comparar esses dois grupos em relação ao desfecho.⁸ Todas as informações acerca desses desfechos estão relatadas no Quadro 7.

Quadro 7 – Descrição dos resultados referentes ao CIUR

Identificação do Artigo	Crescimento Intrauterino Restrito
Mahadevan et al. (2021)	A comparação entre: BIO comparado aos NEXP não houve significância estatística OR 0,6 (IC 95% 0,2 - 14); A comparação entre: BIO + TIO comparado aos NEXP não houve significância estatística OR 0,7 (IC 95% 0,2 - 2,3).
Mitrova et al. (2022)	
Meyer et al. (2022)	
Casanova et al. (2013)	
Moens et al. (2020)	
Schnitzler et al. (2011)	
Bortlik et al. (2013)	
Truta et al. (2020)	A comparação entre: Descontinuação tardia do TNF (20,7%) comparado à Descontinuação precoce (25%) não houve significância estatística (Valor-P=0,439).
Julsgaard et al. (2020)	
Chaparro et al. (2018)	A comparação entre: RN exposto aos TNF (3,4%) comparado ao RN não exposto (2,9%) não houve significância estatística (Valor-P=0,68).
Shitrit et al. (2019)	
Legenda: BIO: Imunobiológicos IC: Intervalo de Confiança NEXP: Grupo Não Exposto aos Imunobiológicos OR: Odds Ratio RN: Recém Nascido TIO: Tiopurinas TNF: Inibidores do Fator de Necrose Tumoral	

Fonte: Elaborado pelos autores (2023).

4.3.3 Cesárea

Seis estudos foram conduzidos para investigar o impacto de intervenções terapêuticas na taxa de parto por cesariana.^{3, 4, 7, 8, 10, 11} Dentre esses estudos, o trabalho de Mitrova et al.¹⁰ (2022) abordou a comparação entre o uso de UST ou VDZ e medicamentos do tipo Anti-TNF. Adicionalmente, três estudos exploraram o efeito da continuação do tratamento com Anti-TNF durante o 3º trimestre de gestação.^{7, 8, 11} Em todos esses estudos, não foi identificada uma associação estatisticamente significativa com a ocorrência de cesarianas.

Por outro lado, os outros dois estudos apresentaram resultados que indicam uma associação positiva. O estudo PIANO, conduzido por Mahadevan et al.³ (2021), observou-se que, embora o uso isolado de BIO não tenha demonstrado significância estatística, a comparação entre o uso de BIO combinados com TIO e o grupo NEXP revelou um aumento no risco de parto por cesariana no grupo exposto. O estudo TEDDY por Chaparro et al.⁴ (2018), identificou uma proporção significativamente maior de cesarianas no grupo de gestantes expostas ao tratamento com Anti-TNF em comparação com o grupo NEXP. Todas as informações acerca desses desfechos estão relatadas no Quadro 8.

Quadro 8 – Descrição dos resultados referentes à cesárea

Identificação do Artigo	Cesárea
Mahadevan et al. (2021)	A comparação entre: BIO comparado aos NEXP não houve significância estatística OR 1,3 (IC 95% 1,0 - 18); A comparação entre: BIO + TIO comparado aos NEXP houve significância estatística OR 1,7 (IC 95% 1,1 - 2,5), relatando aumento de risco de evoluir para parto cesareana em uso de BIO + TIO.
Mitrova et al. (2022)	A comparação entre: UST (58,1%) comparado aos TNF (48,1%) não houve significância estatística (Valor-P=0,289); A comparação entre: VDZ (54,3%) comparado aos TNF (48,1%) não houve significância estatística (Valor-P=0,685).
Meyer et al. (2022)	A comparação entre: Manter TNF após IG de 24 semanas (35,7%) comparado à interrupção antes de 24 semanas (33,1%) não houve significância estatística aRR (IC 95% 0,98 - 1,14).
Casanova et al. (2013)	
Moens et al. (2020)	
Schnitzler et al. (2011)	
Bortlik et al. (2013)	
Truta et al. (2020)	A comparação entre: Descontinuação tardia do TNF (15%) comparado à Descontinuação precoce (20,5%) não houve significância estatística (Valor-P=0,263).
Julsgaard et al. (2020)	A comparação entre: Descontinuação tardia do TNF (50%) comparado à Descontinuação precoce (39%) não houve significância estatística (Valor-P=0,21).
Chaparro et al. (2018)	A comparação entre: RN exposto ao TNF (43,8%) comparado ao RN não exposto ao TNF (32%) houve significância estatística (Valor-P=0,001); Quando ajustada para cesárea não indicada por complicações, a comparação entre: RN exposto ao uso de Anti-TNF (20,4%) comparado ao RN não exposto ao Anti-TNF (14,6%) houve significância estatística (Valor-P=0,02).
Shitrit et al. (2019)	

Legenda: aRR: Risco Relativo Ajustado | BIO: Imunobiológicos | IC: Intervalo de Confiança | IG: Idade Gestacional | NEXP: Grupo Não Exposto aos Imunobiológicos | OR: Odds Ratio | RN: Recém Nascido | TIO: Tiopurinas | TNF: Inibidores do Fator de Necrose Tumoral | UST: Ustequinumabe | VDZ: Vedolizumabe

Fonte: Elaborado pelos autores (2023).

4.3.4 Infecções no recém-nascido

Foram encontrados cinco artigos que investigavam o risco de infecções no primeiro ano de vida.^{3, 4, 6, 10, 11} Desses, três estudos observaram a influência medicamentosa em relação a grupos NEXP, evidenciando que o uso de BIO,³ VZD⁶ e Anti-TNF⁴ apresentaram resultados sem significância estatística para a ocorrência de infecções no primeiro ano de vida. Também é importante mencionar que a manutenção da terapia com medicamentos Anti-TNF após a 24^a semana de gestação não demonstrou significância.¹¹

Além disso, em relação ao tipo de terapia utilizada, um estudo comparou o uso de UST ou VDZ com Anti-TNF,¹⁰ enquanto outro comparou o uso de VDZ e Anti-TNF para o risco de infecções,⁶ sendo ambos sem associação com desfecho. Por último, no estudo PIANO³, o único fator independente associado a infecções foi o evento de parto prematuro. Essa associação foi corroborada em outro artigo liderado onde a prematuridade foi relacionada ao risco de infecções graves durante o acompanhamento.⁹ Todas as informações acerca desses desfechos estão relatadas no Quadro 9.

Quadro 9 – Descrição dos resultados referentes a infecções no 1º ano de vida

Identificação do Artigo	Infecções no primeiro ano de vida	Infecção no primeiro ano de vida nos nascidos prematuros
Mahadevan et al. (2021)	A comparação entre: BIO (45%) comparado aos NEXP (47%) e comparados aos BIO + TIO (47%) não houve significância estatística (Valor-P=0,87); A análise para o subgrupo de infecções graves no primeiro ano também não mostrou significância estatística, com Valor-P=0,28.	A comparação entre: BIO comparado aos NEXP não houve significância estatística OR 0,92 (IC 95% 0,70 - 1,20); A comparação entre: BIO + TIO comparado aos NEXP não houve significância estatística OR 0,93 (IC 95% 0,66 - 1,32); O parto prematuro foi fator de risco independente para a ocorrência de infecção OR 1,73 (IC 95% 1,19 - 2,51).
Mitrova et al. (2022)	A comparação entre: UST (17,6%) comparado aos TNF (12,2%) não houve significância estatística (Valor-P=0,681); A comparação entre: VDZ (25%) comparado aos TNF (12,2%) não houve significância estatística (Valor-P=0,361).	
Meyer et al. (2022)	Na análise de infecções graves: A comparação entre: Manter TNF após IG de 24 semanas comparado à interrupção com menos de 24 semanas não houve significância estatística aRR 1,06 (IC 95% 0,90 - 1,26).	
Casanova et al. (2013)		
Moens et al. (2020)	A comparação entre: VDZ (5%) comparado aos TNF (10%) não houve significância estatística (Valor-P=0,326); A comparação entre: VDZ (5%) comparado aos NEXP (12%) não houve significância estatística (Valor-P=0,193).	
Schnitzler et al. (2011)		
Bortlik et al. (2013)		
Truta et al. (2020)		
Julsgaard et al. (2020)		
Chaparro et al. (2018)	Na análise de infecções graves: A comparação entre: RN exposto aos TNF (12%) comparado ao RN não exposto (9,7%) não houve significância estatística (Valor-P=0,3); A comparação entre: RN exposto aos TNF (12%) comparado ao RN exposto aos TNF + TIO (11%) não houve significância estatística (Valor-P>0,05).	Em análise univariada, o risco de infecção grave foi significante estatisticamente (Valor-P<0,001); Quando ajustado por baixo peso ao nascer, Prematuridade foi associada ao risco de infecção RR 2,5 (IC 95% 1,5 - 4,3); Em análise multivariada, prematuridade foi associada ao risco de infecção grave durante o acompanhamento RR 2,9 (IC 95% 1,5-5,5 Valor-P=0,001).
Shitrit et al. (2019)		

Legenda: aRR Risco Relativo Ajustado | BIO: Imunobiológicos | IC: Intervalo de Confiança | IG: Idade Gestacional | NEXP: Grupo Não Exposto aos Imunobiológicos | OR: Odds Ratio | RN: Recém Nascido | TIO: Tiopurinas | TNF: Inibidores do Fator de Necrose Tumoral | UST: Ustequinumabe | VDZ: Vedolizumabe

Fonte: Elaborado pelos autores (2023).

4.3.5 Desfecho neonatal combinado

Os desfechos neonatais combinados englobam uma variedade de complicações associadas aos recém-nascidos como baixo peso ao nascer, necessidade de internação em unidade de terapia intensiva neonatal (UTIN), malformações congênitas e outras condições. Essa análise foi abordada em três estudos.^{4, 10, 12} O primeiro comparou o uso de UST ou VDZ com o uso de Anti-TNF, não encontrando significância estatística.¹⁰ Em outro, foi realizada uma comparação entre o uso de Anti-TNF (associado ou não com TIO) comparado ao grupo TIO e ao grupo NEXP. Nessa análise, foi identificado significância estatística, sendo as complicações neonatais foram semelhantes no grupo Anti-TNF e nos NEXP e reduzidas no grupo TIO.¹²

Um estudo avaliou a relação entre o uso de Anti-TNF e NEXP, revelando uma proporção mais elevada de complicações pós-nascimento em crianças expostas. Contudo, ao analisar os subgrupos de desfechos neonatais, apenas “admissão em UTIN” apresentou relevância estatística. Além disso, o artigo destacou que as crianças com complicações eram filhas de mães com doença mais agressivas.⁴ Todas as informações acerca desses desfechos estão relatadas no Quadro 10.

Quadro 10 – Descrição dos resultados referentes aos desfechos neonatais combinados

Identificação do Artigo	Desfecho neonatal combinado
Mahadevan et al. (2021)	
Mitrova et al. (2022)	A comparação entre: UST (4,7%) comparado aos TNF (8,9%) não houve significância estatística (Valor-P=0,491); A comparação entre: VDZ (8,6%) comparado aos TNF (8,9%) não houve significância estatística (Valor-P=1,00).
Meyer et al. (2022)	
Casanova et al. (2013)	A comparação entre: TNF (21,2%) comparado às TIO (13,9%) e aos NEXP (23,3%) houve significância estatística (Valor-P=0,03), com dados sugerindo similaridade entre TNF e NEXP e apenas redução nos desfechos nas TIO.
Moens et al. (2020)	
Schnitzler et al. (2011)	
Bortlik et al. (2013)	
Truta et al. (2020)	
Julsgaard et al. (2020)	
Chaparro et al. (2018)	A comparação entre: RN expostos aos TNF (24,5%) comparado ao RN não exposto (16%) houve significância estatística (Valor-P=0,002). A análise do subgrupo Admissão à UTIN foi a única com significância estatística RN expostos (7%) comparado ao RN não expostos (3,1%) com Valor-P=0,009. Os outros subgrupos (malformação congênita, baixo peso ao nascer e baixo APGAR) não obtiveram significância estatística em suas respectivas análises de subgrupo.
Shitrit et al. (2019)	

Legenda: NEXP: Grupo Não Exposto aos Imunobiológicos | RN: Recém Nascido | TIO: Tiopurinas | TNF: Inibidores do Fator de Necrose Tumoral | UST: Ustequinumabe | VDZ: Vedolizumabe

Fonte: Elaborado pelos autores (2023).

4.3.6 Desfecho gestacional combinado

Cinco artigos abordaram o uso de BIO e seus impactos nos desfechos gestacionais quando comparados a grupos NEXP. Em todos esses estudos, foi demonstrado que os BIO não aumentam o risco de complicações gestacionais.^{3, 4, 9, 12, 14}

Adicionalmente, outro trabalho avaliou a descontinuação tardia do Anti-TNF (após 30 semanas) nos desfechos gestacionais. Foram encontrados dados estatisticamente significativos que mostraram que quando comparados ao grupo de descontinuação precoce, o grupo de descontinuação tardia teve maior taxa de complicações obstétricas. Contudo, ao se avaliar os subgrupos de complicações obstétricas, observa-se que essa diferença é justificada pelo desfecho específico de enjoo matinal, o único com dados estatisticamente significativos. Para todos os demais subgrupos de complicações gestacionais (hipertensão gestacional, diabetes gestacional, obesidade e pré-eclâmpsia), não foram identificadas diferenças estatísticas, com Valores-P > 0,05.⁷ Todas as informações acerca desses desfechos estão relatadas no Quadro 11.

Quadro 11 – Descrição dos resultados referentes aos desfechos gestacionais combinados

Identificação do Artigo	Desfecho gestacional combinado
Mahadevan et al. (2021)	A comparação entre: BIO comparado aos NEXP não houve significância estatística OR 1,2 (IC 95% 0,8 - 1,7); A comparação entre: BIO + TIO comparado aos NEXP não houve significância estatística OR 0,8 (IC 95% 0,5 - 1,3).
Mitrova et al. (2022)	
Meyer et al. (2022)	
Casanova et al. (2013)	A comparação entre: TNF (34,8%) comparado à TIO (21,9%) e aos NEXP (31,8%) houve significância estatística (Valor-P=0,01), sugerindo redução em desfechos desfavoráveis em uso de TIO. Em análise multivariada os TNF não foram associados a desfechos desfavoráveis OR 1,62 (IC95% 0,92 - 2,87, Valor-P 0,09); Em análise multivariada o uso de TNF + TIO comparados aos TNF não foi associado a desfechos desfavoráveis OR 1,8 (IC95% 0,6 - 5,8, Valor-P=0,30).
Moens et al. (2020)	
Schnitzler et al. (2011)	
Bortlik et al. (2013)	A comparação entre: Atividade de Doença comparada a Sem Atividade de Doença não houve significância estatística (Valor-P= 0,56); A comparação entre: IFX comparado ao ADA não houve significância estatística (Valor-P= 0,27).
Truta et al. (2020)	
Julsgaard et al. (2020)	A comparação entre: Descontinuação tardia do TNF (65%) comparado à Descontinuação precoce (35%) houve significância estatística (Valor-P=0,0005) para o total de complicações durante a gestação; Na análise de subgrupo, o único com significância estatística foi Enjoo Matinal: Descontinuação tardia (67%) comparado à Descontinuação precoce (46%) apresentou Valor-P=0,01. Os outros desfechos (hipertensão gestacional, diabetes gestacional, obesidade, pre-eclâmpsia) em análises individuais não obtiveram significância estatística: Valor-P=0,37; Valor-P=0,27; Valor-P=0,60; Valor-P=0,52 respectivamente.
Chaparro et al. (2018)	A comparação entre: RN exposto aos TNF (14,9%) comparado ao RN não exposto (17,7%) não houve significância estatística (Valor-P=0,29).
Shitrit et al. (2019)	A comparação entre: VDZ comparado aos TNF e NEXP não mostrou significância estatística OR 3,3 (IC 95% 0,136 - 79,7, Valor-P=0,464); Em análise multivariada, a Atividade de doença foi preditor independente OR 0,30 (IC 95% 0,13 - 0,71), Valor-P=0,006 associando a um pior desfecho gestacional.

Legenda: ADA: Adalimumabe | BIO: Imunobiológicos | IC: Intervalo de Confiança | IG: Idade Gestacional | IFX: Infliximabe | NEXP: Grupo Não Exposto aos Imunobiológicos | OR: Odds Ratio | RN: Recém Nascido | TIO: Tiopurinas | TNF: Inibidores do Fator de Necrose Tumoral | VDZ: Vedolizumabe

Fonte: Elaborado pelos autores (2023).

5 DISCUSSÃO

Esta revisão sistemática da literatura revela que a utilização de imunobiológicos durante a gestação demonstrou-se segura, não apresentando associação significativa com os desfechos primários e secundários avaliados, o que reforça a concordância com as principais diretrizes atuais.¹⁵⁻¹⁸

No que tange ao desfecho aborto, quatro dos cinco estudos identificados indicam que o uso de imunobiológicos não representa um fator de risco.^{3, 6, 10, 13} Destaca-se que o abrangente estudo PIANO³, não evidenciou aumento no número de casos de aborto *Odds Ratio* (OR) = 1,3 - Intervalo de Confiança (IC) 95% 0,5 - 3,0. Notavelmente, esse estudo ressaltou que a atividade da doença é um fator de risco independente para aborto Risco Relativo (RR) = 3,41 - IC 95% 1,51 - 7,69.

É relevante observar que um estudo de coorte prospectivo com 21 gestantes utilizando VDZ registrou 5 abortos espontâneos, correspondendo a 20,8% das gestantes expostas à medicação. Essa taxa, impactou substancialmente os nascidos vivos: VDZ 62,5%, Anti-TNF 100%, NEXP 96,9% - Valor-P<0,001. O estudo justifica essa disparidade ao indicar que as gestantes em uso de VDZ eram refratárias a outras terapias, compondo um grupo de doença mais grave. Adicionalmente, os autores destacam que além de possuírem perfil de doença mais grave, 60% apresentaram doença em atividade durante o período concepcional o que influenciou nos abortos.⁹

Os dados agregados nesta revisão enfatizam a segurança do uso de imunobiológicos quanto ao desfecho de parto prematuro. Cinco artigos examinaram esse desfecho, todos indicando que seu uso não eleva o risco de parto prematuro.^{3, 4, 6, 9, 10} Nota-se que apenas um artigo de coorte prospectivo apresentou resultados contrários; no entanto, esse estudo incluía um grupo controle composto por gestantes sem DII, o que naturalmente implica em menor incidência de complicações nesse grupo.¹³

Três estudos convergem na conclusão de que a manutenção do uso de Anti-TNF no terceiro trimestre não aumenta o risco de parto prematuro.^{7, 8, 11} Notavelmente, dois desses^{8, 11} estudos indicaram que a manutenção do Anti-TNF é um fator protetor RR = 0,82 (IC 95% 0,68 - 0,99)¹¹. Estes achados estão em consonância com as

informações mais recentes publicadas pelo *European Crohn's and Colitis Organization* (ECCO), que destacam que mulheres que interrompem o uso de Anti-TNF antes do terceiro trimestre apresentam taxas mais elevadas de partos prematuros.¹⁵

A análise dos estudos revela que há um consenso sólido e consistente de que o uso de imunobiológicos não demonstrou um aumento estatisticamente significativo no risco de malformações congênitas. Diferentes tipos de tratamentos foram avaliados, não mostrando diferença no perfil de segurança entre eles, como comprovado por Moens et al.⁶ (2020), que comparou VDZ com Anti-TNF com Valor-P > 0,05. Além disso, a análise do momento da interrupção do tratamento com Anti-TNF não indicou um aumento estatístico do risco.^{4, 7, 8}

A análise dos estudos destacou a complexa interação entre a terapia com imunobiológicos e o controle da doença. Três artigos enfatizaram a relevância do momento da retirada do Anti-TNF, indicando que a manutenção da terapia após a 24ª semana de gestação é um fator protetor significativo contra a reativação da doença, conforme evidenciado por Meyer et al.¹¹ (2022), com aRR de 0,93 (IC 95%: 0,86 – 0,99). Truta et al.⁸ (2020), também relatou essa segurança, com uma diferença de 1,5% de reatividade da doença no grupo de retirada tardia, em comparação com 11,7% no grupo de retirada precoce (Valor-P < 0,0001), sendo a retirada precoce um fator de risco para descontrole da doença, com OR 5,98 (IC 95%: 1,83 – 19,5). Além dessa análise, ele revelou que o grupo com retirada precoce do Anti-TNF também apresentou uma maior necessidade de uso de corticoide para estabilização clínica, com Valor-P < 0,0001.

Shitrit et al.⁹ (2019) constatou em seu estudo que as pacientes em uso de VDZ tinham doença mais graves e refrárias, e quando fez a análise apenas nas gestantes que não apresentavam doença ativa no momento da concepção, o grupo do VDZ demonstrou uma menor taxa de recaídas da doença, com Valor-P = 0,015.

A análise dos dados sobre o uso de imunobiológicos durante a gravidez revela resultados encorajadores no que se refere ao baixo peso ao nascer^{3, 4, 7, 8, 10, 14} e ao CIUR.^{3, 4, 8} A evidência científica sugere que o uso de imunobiológicos não está

estatisticamente associado a um aumento no risco de recém-nascidos apresentarem esses desfechos adversos. Por outro lado, a questão das cesarianas se mostra mais complexa. A maioria dos estudos não encontrou associações significativas entre o uso de imunobiológicos e partos por cesariana.^{7,8,10,11} No entanto, dois estudos^{3, 4} apontaram uma frequência elevada de partos cesarianos nas pacientes em uso de BIO associados com TIO com OR 1,7 (IC 95% 1,1 – 2,5)³ porém ainda não foi encontrado nexos causal, necessitando de maiores investigações acerca desse desfecho.

Quando avaliado o risco de infecções no primeiro ano de vida, todos os estudos demonstraram a segurança do uso de imunobiológicos, não indicando associações significativas com a ocorrência de infecções.^{3, 4, 6, 10, 11} O parto prematuro emergiu como o único fator independente associado a infecções OR 1,73 (IC 95% 1,19 -2,51)³, enfatizando a necessidade de atenção especial a esse grupo de gestantes. Esses resultados fornecem esclarecimentos cruciais sobre o uso de imunobiológicos durante a gestação, destacando sua relativa segurança em relação a diversos desfechos maternos, neonatais e obstétricos, enquanto ressaltam a importância de considerar as características individuais e específicas de cada paciente na tomada de decisões terapêuticas.

Os resultados dessa revisão sistemática, composta por 11 artigos, demonstram uma notável convergência com as principais diretrizes clínicas atuais: Americana publicada pela *American Gastroenterological Association (AGA)*¹⁶; Brasileira publicada pela *Brazilian Organization for Crohn's Disease and Colitis (GEDIIB)*^{17, 18} e a Europeia publicada pela *European Crohn's and Colitis Organization*¹⁵, concordando que há segurança no tratamento com drogas imunobiológicas no período gestacional. Com destaque aos Anti-TNF por possuírem maior grau de evidência científica. Além disso, todas elas concordam que o grau de atividade da doença no período concepcional e gestacional está diretamente relacionado ao pior desfecho dos casos.

A diretriz publicada pelo AGA, publicada em 2019, orienta que durante a gravidez é preferível a manutenção do tratamento com monoterapia e que apesar das drogas imunobiológicas atravessarem a placenta (com exceção ao CZP) a continuação delas durante todo o período gestacional é indicado por estar associado a um menor risco

de reativação da doença pós-parto e incidência desfechos gestacionais. Além disso, ela destaca que os atuais estudos científicos não mostram malefícios ao tratamento com imunobiológicos, garantindo assim a segurança materno-fetal.¹⁶

A diretriz brasileira publicada pela GEDIIB em 2022, separa suas recomendações entre cada tipo de doença, DC e RCU. Em sua publicação sobre DC¹⁷, eles recomendam a continuação das drogas imunobiológicas durante todo o período gestacional, mas pontua que ainda não há fortes evidências científicas para o VDZ e UST. Já na diretriz de RCU¹⁸, eles individualizam o tratamento com drogas imunobiológicas, informando que para pacientes sem atividade da doença e que desejam interromper o tratamento, é razoável a possibilidade de interromper no início do terceiro trimestre, mas que nos casos de doença ativa ou alto risco de reativação, é recomendado a manutenção do tratamento.

Esta revisão apresenta conclusões alinhadas com a recente Diretriz da ECCO publicada em 2022. A mencionada diretriz considera os medicamentos Anti-TNF como de baixo risco para a gestação. Ela destaca que os dados sobre VDZ e UST são limitados, mas até o momento, não foi identificado nenhum aumento significativo de risco de complicações na gravidez associado a essas medicações. Os estudos CONCEIVE⁶, TEDDY⁴ e PIANO³, discutidos nessa revisão, foram citados como fontes de embasamento científico para essas conclusões.¹⁵

Outro ponto abordado dessa diretriz é a continuação dos medicamentos imunobiológicos no terceiro trimestre. Recomenda-se que em gestantes com doença de difícil controle ou mulheres com doença ativa imediatamente antes ou durante a gravidez, a manutenção de todos os tipos de imunobiológicos seja feita durante todo o período gestacional. Para mulheres em remissão utilizando terapia com Anti-TNF, não é recomendada a interrupção antes do terceiro trimestre, pois isso pode aumentar o risco de recaídas e levar a complicações na gravidez. Quanto às pacientes em remissão da doença tratadas com UST e VDZ, a diretriz ressalta que há poucos estudos sobre os efeitos da interrupção ou continuação dessas medicações. Portanto, sugere-se tomar uma decisão individualizada, considerando os riscos de recaídas.¹⁵

Outro aspecto abordado pela ECCO, refere-se à possibilidade de infecção nos filhos expostos aos imunobiológicos durante a gestação. Destaca-se que o uso de Anti-TNF não aumentou o risco de infecções graves com necessidade de internação hospitalar nos primeiros cinco anos de vida. Entretanto, é ressaltado que não há dados disponíveis para além desse período. Quanto ao VDZ e UST, ele resalta que os dados são limitados e que apenas o VDZ possui seguimento no primeiro ano de vida, não mostrando risco aumentado para infecções.¹⁵

Os achados desse estudo também estão alinhados com as revisões de literaturas mais atualizadas, que também relatam que há segurança no tratamento com o uso de imunobiológicos durante a gestação nas pacientes com doenças inflamatórias intestinais. A revisão mais atualizada, publicada por Brondfield et al¹⁹ (2023), reforça os achados desta pesquisa, informando que as drogas Anti-TNF, Anti-Integrinas e as Anti-Interleucinas, são de baixo risco para desfechos adversos durante a gestação. Em comparação com esta pesquisa, a revisão conduzida por Brondfield et al¹⁹ (2023) incluiu artigos que avaliaram drogas não imunobiológicas e estudos publicados antes do ano 2003, resultando em 43 artigos para sua síntese. Além disso, não foi relatado em quais plataformas foram realizadas as buscas e quais foram os critérios de busca para a pesquisa.

Esta revisão apresenta algumas limitações. A heterogeneidade dos estudos incluídos, abrangendo diferentes desenhos, tamanhos de amostra e populações de pacientes, pode introduzir variabilidade nos resultados e dificultar a síntese dos dados. Há o risco de publicação seletiva, onde estudos com resultados negativos podem não ter sido publicados, potencialmente levando a uma superestimação dos efeitos positivos dos imunobiológicos. Além disso, a diversidade de imunobiológicos dificultou na avaliação individual de cada tipo específico de droga, devido às análises estatísticas serem feitas para a classe de medicação e não sendo avaliadas cada medicação separadamente.

Em síntese, essa revisão e as diretrizes convergem para afirmar a segurança das medicações imunobiológicas na gestação. Não há associação significativa com riscos como aborto, parto prematuro, malformações, infecções, crescimento intrauterino restrito e outras complicações. Destaca-se que a atividade da doença representa um

risco maior para a gestação do que as próprias medicações, ressaltando a importância do controle da doença no período pré-gestacional e durante a gestação, para controlar a doença e prevenir exacerbações. Essas conclusões fornecem uma base sólida para a prática clínica e decisões terapêuticas individualizadas em mulheres com DII que planejam engravidar ou estão gestantes.

6 CONCLUSÃO

Essa revisão sistemática da literatura sobre o uso de imunobiológicos durante a gravidez em mulheres com doenças inflamatórias intestinais reforça a crescente evidência de que esses medicamentos são seguros e não apresentam associações significativas com complicações obstétricas e neonatais.

REFERÊNCIAS

1. Jameson JL, Kasper DL, Longo DL, Fauci AS, Loscalzo J. *Medicina Interna de Harrison: 2 Volumes*. 20th ed. Porto Alegre: AMGH EDITORA LTDA; 2020. 319, Doença Inflamatória Intestinal; p. 2258-2275.
2. Kaplan GG. The global burden of IBD: from 2015 to 2025. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2015 Dec;12(12):720-7. doi: 10.1038/nrgastro.2015.150. Epub 2015 Sep 1. PMID: 26323879.
3. Mahadevan U, Long MD, Kane SV, Roy A, Dubinsky MC, Sands BE, Cohen RD, Chambers CD, Sandborn WJ; Crohn's Colitis Foundation Clinical Research Alliance. Pregnancy and Neonatal Outcomes After Fetal Exposure to Biologics and Thiopurines Among Women With Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology*. 2021 Mar;160(4):1131-1139. doi: 10.1053/j.gastro.2020.11.038. Epub 2020 Nov 21. PMID: 33227283; PMCID: PMC7956164.
4. Chaparro M, Verreth A, Lobaton T, Gravito-Soares E, Julsgaard M, Savarino E, Magro F, Biron AI, Lopez-Serrano P, Casanova MJ, Gompertz M, Vitor S, Arroyo M, Pugliese D, Zabana Y, Vicente R, Aguas M, Shitrit BA, Gutierrez A, Doherty GA, Fernandez-Salazar L, Cadilla MJ, Huguet JM, O'Toole A, Stasi E, Marcos MN, Villoria A, Karmiris K, Rahier JF, Rodriguez C, Palomares DM, Fiorino G, Benitez JM, Principi M, Naftali T, Taxonera C, Mantzaris G, Sebkova L, Iade B, Lissner D, Bradley FI, Roman LA, Marin-Jimenez I, Merino O, Sierra M, Van Domselaar M, Caprioli F, Guerra I, Peixe P, Piqueras M, Rodriguez-Lago I, Ber Y, van Hoeve K, Torres P, Gravito-Soares M, Rudbeck-Resdal D, Bartolo O, Peixoto A, Martin G, Armuzzi A, Garre A, Donday MG, de Carpi MFJ, Gisbert JP. Long-Term Safety of In Utero Exposure to Anti-TNF α Drugs for the Treatment of Inflammatory Bowel Disease: Results from the Multicenter European TEDDY Study. *Am J Gastroenterol*. 2018 Mar;113(3):396-403. doi: 10.1038/ajg.2017.501. Epub 2018 Feb 20. PMID: 29460920.
5. Nielsen MJ, Nørgaard M, Holland-Fisher P, Christensen LA. Self-reported antenatal adherence to medical treatment among pregnant women with Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2010 Jul;32(1):49-58. doi: 10.1111/j.1365-2036.2010.04318.x. Epub 2010 Mar 31. PMID: 20374225.
6. Moens A, van der Woude CJ, Julsgaard M, Humblet E, Sheridan J, Baumgart DC, Gilletta De Saint-Joseph C, Nancey S, Rahier JF, Bossuyt P, Cremer A, Dewit S, Eriksson C, Hoentjen F, Krause T, Louis E, Macken E, Milenkovic Z, Nijs J, Posen A, Van Hootegem A, Van Moerkercke W, Vermeire S, Bar-Gil Shitrit A, Ferrante M. Pregnancy outcomes in inflammatory bowel disease patients treated with vedolizumab, anti-TNF or conventional therapy: results of the European CONCEIVE study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2020 Jan;51(1):129-138. doi: 10.1111/apt.15539. Epub 2019 Nov 6. PMID: 31692017.

7. Julsgaard M, Hvas CL, Geary RB, Gibson PR, Fallingborg J, Sparrow MP, Bibby BM, Connell WR, Brown SJ, Kamm MA, Lawrance IC, Vestergaard T, Svenningsen L, Baekdal M, Kammerlander H, Walsh A, Boysen T, Bampton P, Radford-Smith G, Kjeldsen J, Andrews JM, Subramaniam K, Moore GT, Jensen NM, Connor SJ, Wildt S, Wilson B, Ellard K, Christensen LA, Bell SJ. Anti-TNF Therapy in Pregnant Women With Inflammatory Bowel Disease: Effects of Therapeutic Strategies on Disease Behavior and Birth Outcomes. *Inflamm Bowel Dis*. 2020 Jan 1;26(1):93-102. doi: 10.1093/ibd/izz110. PMID: 31141607.
8. Truta B, Leeds IL, Canner JK, Efron JE, Fang SH, Althumari A, Safar B. Early Discontinuation of Infliximab in Pregnant Women With Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2020 Jun 18;26(7):1110-1117. doi: 10.1093/ibd/izz250. PMID: 31670762.
9. Bar-Gil Shitrit A, Ben Ya'acov A, Livovsky DM, Cuker T, Farkash R, Hoyda A, Granot T, Avni-Biron I, Lahat A, Goldin E, Grisaru-Granovsky S. Exposure to Vedolizumab in IBD Pregnant Women Appears of Low Risk for Mother and Neonate: A First Prospective Comparison Study. *Am J Gastroenterol*. 2019 Jul;114(7):1172-1175. doi: 10.14309/ajg.000000000000186. PMID: 30920987.
10. Mitrova K, Pipek B, Bortlik M, Bouchner L, Brezina J, Douda T, Drasar T, Klvana P, Kohout P, Leksa V, Minarikova P, Novotny A, Svoboda P, Skorpik J, Ulbrych J, Veinfurt M, Zborilova B, Lukas M, Duricova D; Czech IBD Working Group. Safety of Ustekinumab and Vedolizumab During Pregnancy- Pregnancy, Neonatal, and Infant Outcome: A Prospective Multicentre Study. *J Crohns Colitis*. 2022 Dec 5;16(12):1808-1815. doi: 10.1093/ecco-jcc/ijac086. PMID: 35708729.
11. Meyer A, Neumann A, Drouin J, Weill A, Carbonnel F, Dray-Spira R. Benefits and Risks Associated With Continuation of Anti-Tumor Necrosis Factor After 24 Weeks of Pregnancy in Women With Inflammatory Bowel Disease : A Nationwide Emulation Trial. *Ann Intern Med*. 2022 Oct;175(10):1374-1382. doi: 10.7326/M22-0819. Epub 2022 Sep 27. PMID: 36162111.
12. Casanova MJ, Chaparro M, Domènech E, Barreiro-de Acosta M, Bermejo F, Iglesias E, Gomollón F, Rodrigo L, Calvet X, Esteve M, García-Planella E, García-López S, Taxonera C, Calvo M, López M, Ginard D, Gómez-García M, Garrido E, Pérez-Calle JL, Beltrán B, Piqueras M, Saro C, Botella B, Dueñas C, Ponferrada A, Mañosa M, García-Sánchez V, Maté J, Gisbert JP. Safety of thiopurines and anti-TNF- α drugs during pregnancy in patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol*. 2013 Mar;108(3):433-40. doi: 10.1038/ajg.2012.430. Epub 2013 Jan 15. PMID: 23318480.
13. Schnitzler F, Fidler H, Ferrante M, Ballet V, Noman M, Van Assche G, Spitz B, Hoffman I, Van Steen K, Vermeire S, Rutgeerts P. Outcome of pregnancy in women with inflammatory bowel disease treated with antitumor necrosis factor therapy. *Inflamm Bowel Dis*. 2011 Sep;17(9):1846-54. doi: 10.1002/ibd.21583. Epub 2011 Jan 6. PMID: 21830263.

14. Bortlik M, Machkova N, Duricova D, Malickova K, Hrdlicka L, Lukas M, Kohout P, Shonova O, Lukas M. Pregnancy and newborn outcome of mothers with inflammatory bowel diseases exposed to anti-TNF- α therapy during pregnancy: three-center study. *Scand J Gastroenterol*. 2013 Aug;48(8):951-8. doi: 10.3109/00365521.2013.812141. Epub 2013 Jul 8. PMID: 23834232.
15. Torres J, Chaparro M, Julsgaard M, Katsanos K, Zelinkova Z, Agrawal M, Ardizzone S, Campmans-Kuijpers M, Dragoni G, Ferrante M, Fiorino G, Flanagan E, Gomes CF, Hart A, Hedin CR, Juillerat P, Mulders A, Myrelid P, O'Toole A, Rivière P, Scharl M, Selinger CP, Sonnenberg E, Toruner M, Wieringa J, Van der Woude CJ. European Crohn's and Colitis Guidelines on Sexuality, Fertility, Pregnancy, and Lactation. *J Crohns Colitis*. 2023 Jan 27;17(1):1-27. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjac115. PMID: 36005814.
16. Mahadevan U, Robinson C, Bernasko N, Boland B, Chambers C, Dubinsky M, Friedman S, Kane S, Manthey J, Sauberan J, Stone J, Jain R. Inflammatory Bowel Disease in Pregnancy Clinical Care Pathway: A Report From the American Gastroenterological Association IBD Parenthood Project Working Group. *Gastroenterology*. 2019 Apr;156(5):1508-1524. doi: 10.1053/j.gastro.2018.12.022. Epub 2019 Jan 16. PMID: 30658060.
17. Imbrizi M, Baima JP, Azevedo MFC, Andrade AR, Queiroz NSF, Chebli JMF, Chebli LA, Argollo MC, Sasaki LY, Parra RS, Quaresma AB, Vieira A, Damião AOMC, Moraes ACDS, Flores C, Zaltman C, Vilela EG, Morsoletto EM, Gonçalves Filho FA, Penna FGCE, Santana GO, Zobot GP, Parente JML, Costa MHM, Zerôncio MA, Machado MB, Cassol OS, Kotze PG, Fróes RSB, Miszputen SJ, Ambrogini Junior O, Saad-Hossne R, Coy CSR. SECOND BRAZILIAN CONSENSUS ON THE MANAGEMENT OF CROHN'S DISEASE IN ADULTS: A CONSENSUS OF THE BRAZILIAN ORGANIZATION FOR CROHN'S DISEASE AND COLITIS (GEDIIB). *Arq Gastroenterol*. 2023 Mar 24;59(suppl 1):20-50. doi: 10.1590/S0004-2803.2022005S1-02. PMID: 36995888.
18. Baima JP, Imbrizi M, Andrade AR, Chebli LA, Argollo MC, Queiroz NSF, Azevedo MFC, Vieira A, Costa MHM, Fróes RSB, Penna FGCE, Quaresma AB, Damião AOMC, Moraes ACDS, Santos CHMD, Flores C, Zaltman C, Vilela EG, Morsoletto E, Gonçalves Filho FA, Santana GO, Zobot GP, Parente JML, Sasaki LY, Zerôncio MA, Machado MB, Cassol OS, Kotze PG, Parra RS, Miszputen SJ, Coy CSR, Ambrogini Junior O, Chebli JMF, Saad-Hossne R. SECOND BRAZILIAN CONSENSUS ON THE MANAGEMENT OF ULCERATIVE COLITIS IN ADULTS: A CONSENSUS OF THE BRAZILIAN ORGANIZATION FOR CROHN'S DISEASE AND COLITIS (GEDIIB). *Arq Gastroenterol*. 2023 Mar 24;59(suppl 1):51-84. doi: 10.1590/S0004-2803.2022005S1-03. PMID: 36995889.
19. Brondfield MN, Mahadevan U. Inflammatory bowel disease in pregnancy and breastfeeding. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2023 Aug;20(8):504-523. doi: 10.1038/s41575-023-00758-3. Epub 2023 Mar 31. PMID: 37002407.