

**U. PORTO**



INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOMÉDICAS ABEL SALAZAR  
UNIVERSIDADE DO PORTO

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA  
ANO LETIVO 2013/2014  
ARTIGO DE REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

## **GRAVIDEZ NA DOENÇA INFLAMATÓRIA INTESTINAL**

Joana Filipa Nunes Curado

Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar/ Centro Hospitalar do Porto

Universidade do Porto

**Orientadora: Dr.<sup>a</sup> Marta Salgado Rodrigues**

Porto 2014

**U. PORTO**



INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOMÉDICAS ABEL SALAZAR  
UNIVERSIDADE DO PORTO

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DO ICBAS/UP E HSA/CHP  
ANO LETIVO 2013/2014  
ARTIGO DE REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

## **GRAVIDEZ NA DOENÇA INFLAMATÓRIA INTESTINAL**

Joana Filipa Nunes Curado

Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar/ Centro Hospitalar do Porto

Universidade do Porto

**Orientadora: Dr.<sup>a</sup> Marta Salgado Rodrigues, HSA/CHP**

Porto 2014

**Índice de abreviaturas**

DII – doença inflamatória intestinal

DC – doença de Crohn

CU – colite ulcerosa

HAM – hormona anti-mulleriana

IPAA - anastomose ileo-anal com bolsa ileal

HLA – antigénio leucocitário humano

PPT – parto pré-termo

FDA – Food and Drug Administration

5-ASA – 5-aminosalicilato

SNC – sistema nervoso central

6-TG – 6-tioguanina

6-MP - 6-metilmercaptipurina

MTX - metotrexato

Anti-TNF $\alpha$  – anti fator de necrose tumoral alfa

IFX - infliximab

ADA - adalimumab

CPRE – colangiopancreatografia retrógrada endoscópica

## Resumo

*Introdução:* a doença inflamatória intestinal afeta majoritariamente pessoas em idade reprodutiva. Esta gera preocupações nos doentes, levando a uma maior taxa de ausência voluntária de filhos e, ocasionalmente, a uma não adesão ao tratamento médico, culminando num prognóstico fetal adverso.

*Objetivos:* este artigo pretende ser uma revisão bibliográfica da abordagem da gravidez em mulheres com doença inflamatória intestinal, tratando da influência da doença na fertilidade e no prognóstico fetal, influência da gravidez na atividade da doença, e do tratamento médico, cirúrgico e endoscópico durante a gravidez e aleitamento materno.

*Desenvolvimento:* a fertilidade é semelhante à da população geral, exceto nas doentes com anastomose ileo-anal com bolsa ileal e, possivelmente, na doença de Crohn ativa. Se a conceção ocorrer numa fase de remissão, o risco de recaída é semelhante ao da mulher não grávida, mas se ocorrer numa fase ativa, esta provavelmente persistirá durante a gravidez. Após o parto parece haver um efeito benéfico na progressão da doença. A doença ativa é fator de prognóstico fetal adverso. À exceção do metotrexato e talidomida, a maioria dos fármacos usados no tratamento da doença deve ser continuada durante a gravidez, pois os seus benefícios superam os riscos. A amamentação também é segura, exceto na toma de ciclosporina, metotrexato e talidomida. As indicações cirúrgicas durante a gravidez são semelhantes às da população não grávida, e a endoscopia pode ser realizada na presença de indicação forte. A cesariana é recomendada nos casos de Doença de Crohn perianal e nos doentes com anastomose ileo-anal com bolsa ileal.

*Conclusão:* o aconselhamento pré-concepcional é fundamental para se obter um bom controlo da doença, otimização da terapêutica médica, e estado nutricional e suplementação adequada. Deve-se preferir uma abordagem multidisciplinar, envolvendo o obstetra e o gastroenterologista, com monitorização apertada, otimizando o curso da doença e as consequências fetais.

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

**Abstract:**

*Introduction:* inflammatory bowel disease affects mainly people in the reproductive period. This generates concerns, leading to a higher rate of voluntary childlessness and, sometimes, to a non-adherence to treatment, culminating in an adverse pregnancy outcome.

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

*Development:* fertility is similar to the general population, except in patients with ileal pouch-anal anastomosis, and possibly in active Crohn's disease. If conception occurs during remission, the risk of relapse is similar to the non-pregnant patient, but if it occurs during active disease, it will probably persist during pregnancy. There seems to be a beneficial effect in disease progression after labor. Active disease is an adverse pregnancy outcome factor. Most drugs, besides methotrexate and thalidomide, must be continued, since the benefit outweighs the risk. Breastfeeding is safe, except for cyclosporine, methotrexate and thalidomide. Indications for surgery are the same as for non-pregnant patients, and endoscopy must be performed under strong indication. Caesarian is recommended in perianal involvement in Crohn's disease and in patients with ileal pouch-anal anastomosis.

*Conclusion:* preconceptional counseling is fundamental in order to achieve a good disease control, optimization of the medical treatment, adequate nutritional status and supplementation. Monitoring by a multidisciplinary team, involving both the gastroenterologist and the obstetrician, is fundamental to optimize disease activity and pregnancy outcome.

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

**Índice**

Introdução.....	6
Materiais e métodos.....	7
Fertilidade.....	8
Influência da gravidez na atividade da DII.....	10
Atividade da doença durante a gravidez.....	10
Risco de recaída e complicações após a gravidez.....	10
Influência da DII no prognóstico fetal.....	12
Tratamento médico da DII na gravidez e amamentação.....	14
Aminosalicilatos.....	15
Corticosteróides.....	16
Tiopurinas.....	18
Ciclosporina.....	20
Metotrexato.....	20
Talidomida.....	21
Terapia biológica.....	21
Antibióticos.....	24
Tratamento cirúrgico da DII na gravidez.....	25
Endoscopia durante a gravidez.....	26
Tipo de parto.....	27
Conclusão.....	29
Referências bibliográficas.....	30

## **Introdução**

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

Assim, por afetar maioritariamente pessoas em idade reprodutiva, tem um impacto importante no planeamento familiar, gerando preocupação nos doentes acerca da influência da doença e da terapêutica na fertilidade, gravidez e aleitamento materno, bem como da sua hereditariedade.(2-8) Estas preocupações são muitas vezes injustificadas e levam a uma não adesão ao tratamento médico.(9, 10)

Aproximadamente 25% das mulheres engravidam após o diagnóstico de DC.(11) No entanto, as mulheres com DII têm uma maior taxa de ausência voluntária de filhos, e menos filhos que a população em geral, o que se pode dever a preocupações injustificadas, evidenciando a necessidade de um aconselhamento eficaz.(5, 12, 13)

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

O aconselhamento pré-concepcional é, pois, muito importante nesta população, de forma a obter um bom controlo da doença, otimização da terapêutica médica, um bom estado nutricional e suplementação adequada.(15)

É essencial a compreensão das questões associadas à gravidez nas mulheres com DII pelos profissionais de saúde, para que estes as possam gerir corretamente.(4)

## **Materiais e métodos**

A pesquisa dos artigos foi realizada com base na consulta de dados da base eletrónica Pubmed-MEDLINE, usando os termos *mesh pregnancy e inflammatory bowel diseases*. Restringiu-se aos artigos publicados nos últimos 10 anos, em humanos, e em língua inglesa ou portuguesa. Reuniram-se 288 artigos, tendo sido selecionados 107. A pesquisa bibliográfica terminou a 7 de Fevereiro de 2014.

## Fertilidade

Define-se infertilidade como a incapacidade de engravidar ao fim de um ano de relações sexuais regulares e desprotegidas, apesar de nem todos os estudos adotarem esta definição.(16)

No geral, as mulheres com DII têm taxas de fertilidade semelhantes às da restante população. Porém, a DC ativa pode reduzir a fertilidade por inflamação das trompas de Falópio e ovários e por doença perianal, causando dispareunia.(5) Estudos sugerem que o menor número de filhos de doentes se possa dever a uma ausência voluntária, e não a infertilidade.(17, 18)

Um estudo retrospectivo com 409 doentes não demonstrou diferenças significativas entre a sua fertilidade e a da população geral, havendo, no entanto, uma maior taxa de infertilidade naquelas sujeitas a cirurgia (12% versus 5% na DC, e 25% versus 7% na CU).(19)

Num estudo caso-controlo não foram detetadas diferenças significativas nos níveis séricos de hormona anti-mulleriana (HAM) entre mulheres com DC em remissão e mulheres saudáveis, sugerindo a ausência de alterações severas da reserva ovariana, embora em mulheres com DC e idade  $\geq 30$  anos os níveis médios da HAM tenham sido significativamente menores (2,2  $\mu\text{g/L}$  versus 2,97 $\mu\text{g/L}$ ) e a doença no cólon associada a um maior risco de reserva ovariana diminuída (OR=5,59). Este estudo realça a importância de não adiar a conceção em mulheres com DC.(20)

As doentes submetidas a anastomose ileo-anal com bolsa ileal (IPAA) têm uma maior taxa de infertilidade, demonstrada numa meta-análise, que estimou um risco de infertilidade pós-operatória 3 vezes superior, e numa revisão sistemática, que verificou uma taxa de infertilidade de 26% pós-operatória, comparada com 12% pré-operatória, em 945 doentes.(17, 21, 22) Esta é, provavelmente, consequência da disseção pélvica envolvida na criação da bolsa, levando a aderências e obstrução tubar.(23)

Aproximadamente 45% das mulheres tenta engravidar após IPAA.(24) Alternativas em mulheres em idade fértil poderão ser a colectomia com anastomose ileorectal ou a colectomia subtotal com ileostomia e criação posterior da bolsa.(7, 23, 25) Porém, ter um estoma durante um longo período de tempo não é atrativo para a maioria das mulheres.(24) Outra alternativa poderá ser a IPAA por via laparoscópica, por menor criação de aderências.(3)

Os homens com DII podem ter infertilidade devida ao tratamento com sulfasalazina, a qual provoca anomalias nos espermatozoides, nomeadamente oligospermia, diminuição da mobilidade e morfologia anormal, provavelmente por anomalias na maturação e stress oxidativo. Estas afetam mais de 80% dos homens tratados e são reversíveis 2 meses após a suspensão. A taxa de infertilidade pode ir até aos 60%. O componente sulfapiridina é o responsável por este efeito, que não se verifica com a mesalazina.(3, 26)

## **Influência da gravidez na atividade da DII**

### Atividade da doença durante a gravidez

Se a concepção ocorrer numa fase de remissão, o risco de recaída é semelhante ao da mulher não grávida, mas se ocorrer numa fase ativa, esta provavelmente persistirá durante a gravidez.(5) As exacerbações, nomeadamente no primeiro trimestre, podem-se dever ao abandono da terapêutica médica.(8)

Vários estudos encontraram taxas de recaída e de remissão semelhantes às da população não grávida, incluindo um estudo prospetivo de 145 mulheres com DC (taxa de recaída de 14,2% e de remissão de 73,7%) e 187 com CU (26,4% de recaídas e 67% de remissões), bem como taxas de desenvolvimento de estenoses e de ressecção na DC.(3, 7, 27-29) Porém, um aumento da atividade da CU na gravidez foi sugerido num questionário preenchido por 115 doentes, tendo-se obtido uma taxa de recaídas durante a gravidez de 40,3%, comparada com 13,6% nos 6 meses anteriores.(9)

A disparidade materno-fetal do HLA pode provocar uma melhoria dos sintomas na gravidez através da imunossupressão. Em 50 gravidezes encontrou-se uma diminuição significativa nos scores de atividade da DII naquelas com disparidade em ambos os *loci* DRB1 e DQ, e estabilidade dos scores naquelas com disparidade em um locus.(30, 31) Outro estudo demonstrou um índice de Harvey-Bradshaw médio durante a gravidez menor que nos anos precedente e posterior ao parto. Esta redução foi significativa apenas em fumadoras, podendo-se dever a uma redução do consumo de tabaco, pois este afeta negativamente a atividade da doença.(32)

### Risco de recaída e complicações após a gravidez

Após o parto parece haver um efeito benéfico na progressão da doença, como sugerido num estudo retrospectivo de 266 doentes, em que se verificou uma diminuição da taxa de recaídas nos 3 anos após a gravidez (CU 0,18 versus 0,34 recaídas/ano,  $p=0,008$ ; DC 0,12 versus 0,76 recaídas/ano,  $p=0,004$ ), bem como num estudo prospetivo de 7 anos em 34 doentes.(33, 34)

Uma explicação para a diminuição da atividade da DC é a produção de relaxina. Esta hormona, produzida exclusivamente na gravidez, pelo corpo lúteo, inibe a função dos macrófagos e provoca uma laxidez do tecido conjuntivo, dissolvendo e desorganizando as fibras de colagénio. Assim, pode provocar uma diminuição da fibrose e formação de estenoses.(30, 35)

Foi colocada, também, a hipótese de uma proteína desconhecida, produzida pelos leucócitos fetais, diminuir a resposta linfocitária materna, evitando a rejeição do feto, podendo a multiparidade levar a défices imunológicos adquiridos e subtis e, sendo a doença provocada por uma resposta imune inapropriada, a uma diminuição da sua atividade. Este efeito imunomodulador poderá resultar numa diminuição da produção da glicoproteína YKL-40, implicada na fibrose na artrite reumatóide e cirrose alcoólica.(35)

### **Influência da DII no prognóstico fetal**

Os estudos relativos à influência da DII no prognóstico fetal têm tido resultados variáveis entre si. A DII parece estar associada a um risco aumentado de parto pré-termo (PPT), bem como de baixo peso à nascença, esta última principalmente na DC. Há um aumento da taxa de cesarianas, especialmente na DC, e há, ainda, um pequeno aumento do risco de anomalias congénitas, principalmente em mulheres com CU.

Estas consequências adversas são mais frequentes na doença ativa. Assim, torna-se importante informar as doentes dos perigos associados à conceção numa fase ativa, e planear a gravidez para uma fase de remissão. A doença ativa também parece estar relacionada com um maior risco de abortamentos espontâneos, embora também haja discrepâncias na literatura. A frequência de nados mortos e índices de Apgar baixos não parece estar aumentada.(3, 5, 30)

Assim, torna-se importante gerir com a paciente o tratamento médico para manter a remissão ao longo da gravidez. Simultaneamente, deve-se avaliar o estado nutricional da paciente, tratar os défices de vitamina B12, ferro e vitamina D, suplementar com ácido fólico, e aconselhar a cessação do consumo de álcool e tabaco.(3)

Uma meta-análise sobre o efeito da DII na gravidez incluiu 12 estudos, num total de 3987 doentes e 320.531 controlos. Em relação ao PPT, as doentes tinham uma maior probabilidade de PPT do que os controlos (OR=1,87, 95% IC=1,52–2,31,  $p<0,001$ ), e nos 5 estudos que compararam as duas doenças entre si não foi encontrada uma diferença significativa. Quanto ao baixo peso à nascença foi encontrada uma diferença significativa entre mulheres doentes e saudáveis (OR=2,1, 95% IC=1,38–3,19,  $p<0,001$ ), não significativa na CU. Em relação ao tipo de parto verificou-se um aumento significativo de cesarianas em mulheres com DII versus controlos (OR=1,5, 95% IC=1,26–1,79,  $p<0,001$ ), não significativo na CU. Foi encontrado um aumento significativo da incidência de anomalias congénitas em doentes com CU em comparação com controlos (OR=3,88, 95% IC=1,41–10,67,  $p=0,009$ ), mas não em doentes com DC. Em relação à incidência de recém-nascidos pequenos para a idade gestacional e de nados mortos não se encontraram diferenças significativas. Entre as limitações desta meta-análise destaca-se o fato de não ter sido reportado o efeito da atividade da doença.(36)

Um estudo retrospectivo com 2377 mulheres com DC e 869.202 controlos encontrou uma associação entre DC e PPT moderado e severo (POR=1.76, 95% IC=1.51-2.05; e POR=1.86, 95% IC=1.38-2.52, respetivamente), bem como um maior risco de cesariana (POR=1.93, 95% IC=1.76-2.12), e de recém-nascido pequeno para a idade gestacional

(POR=1.43, 95% IC=1.09 - 1.89). As associações mais fortes foram com a cesariana pré-termo e PPT induzido. Não se encontrou uma associação com pré-eclâmpsia, índice Apgar baixo aos 5 minutos, nado morto ou anomalias congénitas, concluindo-se que a DC é fator de risco para PPT, mas não para anomalias congénitas.(37)

Estudos posteriores focaram-se na atividade da doença, evidenciando o seu efeito prejudicial.

Um estudo com 2637 mulheres com CU e 868.942 controlos encontrou uma associação entre a doença e um risco aumentado de parto pré-termo moderado (POR=1.77, 95% IC=1.54–2.05), PPT severo (POR=1.41, 95% IC=1.02–1.96), parto por cesariana (POR 2.01, 95% IC=1.84–2.19) e morte neonatal (POR 1.93, 95% IC=1.04–3.60). As associações mais fortes foram com cesariana pré-termo (POR=2.78, 95% IC=2.38–3.25) e PPT induzido (POR=2.78, 95% IC=2.38–3.25). Encontrou, também, um risco ligeiramente aumentado de recém-nascido pequeno para a idade gestacional (POR=1.27, 95% IC=1.05–1.54). Estes resultados pareceram associar-se à atividade da doença, sendo mais significativos naquelas com hospitalizações e cirurgias prévias relacionadas com a CU.(38)

Num estudo prospetivo multicêntrico com 145 mulheres com DC e 187 com CU, em que 86% das doentes com DC e 88% das com CU encontravam-se em remissão, não se encontraram diferenças significativas na frequência de abortamentos, PPT, cesarianas, anomalias congénitas e peso do recém-nascido em relação a controlos saudáveis.(27)

Num inquérito a 143 mulheres com DII observou-se uma taxa de prognóstico fetal adverso maior na população com doença severa do que naquela em remissão (OR=6.8, 95% IC=1.7–26.3,  $p=0.006$ ). (10)

Um estudo caso-controlo comparou 18 grávidas com DII e colite severa com 41 doentes grávidas em remissão e encontrou diferenças significativas no que toca ao período de gestação (35.0 versus 38.7 semanas, respetivamente,  $p=0.0001$ ) e peso à nascença (2,001 g versus 3,018 g, respetivamente,  $p<0.0001$ ). (39)

Um estudo dinamarquês comparou as gravidezes de 71 mulheres com DC e doença ativa com as de 86 grávidas com doença em remissão, tendo obtido um risco relativo de PPT de 2,4 (95% IC=0,6-9,5) em mulheres com doença ativa. Este foi ainda maior nas mulheres com doença moderada a severa (3,4, 95% IC=1,1-10,6). Não foi encontrado um risco superior de baixo peso à nascença nem de anomalias congénitas.(40)

**Tratamento médico da DII na gravidez e amamentação**

No geral, a maioria dos fármacos usados no tratamento da DII deve ser continuada durante a gravidez, exceto o metotrexato e a talidomida.(5) Os benefícios da manutenção da medicação superam os seus riscos, uma vez que o maior risco é a doença ativa.(30)

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

No quadro 1 encontra-se a classificação da FDA, um guia para o uso de fármacos durante a gravidez, aplicada aos fármacos usados na DII.

**Quadro 1 - Categorias da FDA relativas à segurança de fármacos durante a gravidez e classificação dos fármacos usados na DII(3)**

Categoria FDA	Descrição	Fármaco
A	Estudos adequados e bem controlados não demonstraram risco fetal no 1º trimestre, e não há evidência de risco no 2º e 3º trimestres	
B	Estudos em animais não demonstraram risco fetal, mas não há estudos adequados e bem controlados em mulheres grávidas Ou Estudos em animais mostraram um efeito adverso fetal, mas estudos adequados e bem controlados em mulheres grávidas não demonstraram risco fetal no 1º trimestre, e não há evidência de risco no 2º e 3º trimestres	Aminosalicilatos Agentes anti-TNF Metronidazol
C	Estudos em animais mostraram um efeito adverso fetal, mas não há estudos adequados e bem controlados em humanos, e o benefício do seu uso em grávidas pode ser aceitável, apesar dos seus riscos potenciais Ou	Corticosteróides Inibidores da calcineurina Natalizumab Quinolonas

	Não há estudos em animais, bem como estudos adequados e bem controlados em humanos	
D	Há evidência positiva de risco humano fetal, baseada em dados de reações adversas de investigações, marketing ou estudos em humanos, mas os benefícios potenciais do seu uso em mulheres grávidas pode ser aceitável, apesar dos seus riscos potenciais	Tiopurinas
X	Estudos em animais ou humanos demonstraram anomalias fetais, ou há evidência positiva de de risco fetal com base em efeitos adversos relatados em investigações, marketing, ou ambos, e o risco do seu uso na gravidez supera claramente qualquer benefício possível	Metotrexato Talidomida

Todos os fármacos parecem ser seguros na amamentação, à exceção da ciclosporina, talidomida e metotrexato.

As conclusões em relação à sua segurança, tendo como base os estudos realizados, têm várias limitações, nomeadamente a falta de estudos em humanos, de dados específicos para doentes com DII, o fato de serem principalmente estudos observacionais e retrospectivos, a pequena amostra de muitos estudos, a ausência de um grupo controlo verdadeiramente normal e a falta de informação em relação à atividade da doença, comorbilidades, e medicações concomitantes.(41)

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

#### Aminosalicilatos

Os aminosalicilatos são dos fármacos usados há mais tempo no tratamento da DII. Encontram-se na categoria B da FDA e incluem a sulfasalazina e a mesalamina (ácido 5-amino-salicílico ou 5-ASA), sendo a primeira metabolizada pelas bactérias intestinais em sulfapiridina e 5-ASA. Os seus metabolitos atravessam a placenta, atingindo concentrações fetais equivalentes às maternas.(42, 43)

Considera-se que os aminosalicilatos não aumentam significativamente o risco de anomalias congênitas, podendo ser usados durante a gravidez e amamentação.

Uma meta-análise incluiu 7 estudos, num total de 642 grávidas com DII a fazer tratamento com aminosalicilatos e 1158 sem receber nenhuma medicação. Os OR foram de 1,16 (95% IC: 0,76-1,77, p=0,57) para anomalias congênitas, 2,38 (95% IC: 0,65-8,72, p=0,32) para nados mortos, 1,14 (95% IC: 0,65-2,01, p=0,74) para aborto espontâneo, 1,35 (95% IC: 0,85-2,13, p=0,26) para PPT, e 0,93 (95% IC: 0,46-1,85, p=0,96) para baixo peso à nascença. As limitações apontadas pelos autores incluíram a informação insuficiente em relação ao tipo de DII, tipo de aminosalicilato, e doses usadas.(42)

Ao interferir no metabolismo do folato como inibidor competitivo da enzima dihidropteroato sintetase, a sulfapiridina pode levar a deficiência de dihidrofolato e tetrahidrofolato. Assim, as doentes a tomar sulfasalazina devem receber suplementação com 2mg/dia de ácido fólico, para prevenir os defeitos do tubo neural, fenda palatina e anomalias congênitas cardiovasculares.(3, 5, 44)

O 5-ASA foi considerado seguro em doses abaixo de 3g/dl, podendo haver um risco aumentado de nefrite intersticial no recém-nascido para doses superiores.(44, 45)

Algumas formulações de 5-ASA (Asacol®) contêm um revestimento de dibutil ftalato, que permite a libertação do princípio ativo apenas ao atingir o íleo terminal. Foi encontrada uma associação entre este componente e malformações do trato urogenital masculino em ratos. Assim, na gravidez, deve-se alterar para uma formulação não revestida.(3, 6)

A toma de aminosalicilatos na amamentação é considerada segura, apesar da sulfapiridina, metabolito da sulfasalazina, ser secretada no leite materno. No recém-nascido, compete com a bilirrubina pela ligação às proteínas plasmáticas, podendo causar kernicterus.(3, 6) Foi associado a um caso de diarreia sanguinolenta numa criança de 3 meses.(46)

### Corticosteróides

Os corticosteróides incluem-se na categoria C da FDA. São usados na indução de remissão na DII, em formulações orais ou tópicas, e, em casos severos, parentéricas.(6)

Todos os corticosteróides atravessam a placenta, sendo inativados pela enzima placentar 11β-hidroxi esteroide desidrogenase. A prednisona, prednisolona e metilprednisolona são inativadas mais eficientemente, ocasionando menores concentrações fetais, sendo por

isso os corticosteróides preferenciais no tratamento da DII durante a gravidez. A dexametasona deve ser evitada, pois não é inativada pela enzima placentar.(3, 5, 6, 44)

Doses até 15mg/dia são seguras, e doses superiores aumentam o risco de infecção e PPT.(3)

Quanto à ocorrência de malformações major, os resultados são divergentes. Embora uma meta-análise de 10 estudos tenha encontrado uma diferença estatisticamente significativa entre grávidas expostas e não expostas (OR=3,03, 95%IC 1,08-8,54), estudos subsequentes não encontraram essa diferença, nomeadamente um estudo prospetivo de 311 gravidezes expostas no 1º trimestre, comparadas com 790 controlos (4.6% versus 2.6%, respetivamente,  $p=0.116$ ), e um estudo de coorte que incluiu 184 grávidas expostas e 188 não expostas.(47, 48)

Quanto aos defeitos palatinos, é sugerida uma associação com a exposição numa meta-análise, que em 4 estudos caso-controlo obteve uma diferença estatisticamente significativa entre grávidas expostas e não expostas (OR=3,35, 95%IC 1,97-5,69), e também num estudo caso-controlo de 1141 casos de lábio leporino +/- fenda palatina, 628 de fenda palatina e 4143 controlos, que encontrou um risco aumentado de lábio leporino +/- fenda palatina (OR=1,7, 95%IC 1,1-2,6).(48, 49) Um mecanismo sugerido é a a inibição da síntese do colagénio no tecido conjuntivo, ao causar uma disrupção das interações intercelulares e intertecidulares, como entre epitélio e mesênquima.(49) Porém, um coorte com 84 crianças expostas com defeitos palatinos não encontrou um risco significativamente aumentado do defeito referido (OR=1,05, IC95% 0,8-1,38).(50)

Houve, ainda, um relato de supressão adrenal neonatal devido ao uso de metilprednisolona em altas doses no 3º trimestre para indução de remissão numa mulher com DC.(51)

O budesonido é um glucocorticóide revestido que atua ao nível do íleo e cólon ascendente, sendo usado na indução e manutenção da remissão da DC leve a moderada. Este fármaco é extensivamente metabolizado no fígado, tendo uma biodisponibilidade sistémica de 9-21%. Num estudo retrospectivo com 8 grávidas com DC a fazer budesonido oral para indução de remissão, das quais 5 também para manutenção, não foram observados quaisquer efeitos adversos, tanto fetais como maternos.(52)

O uso de corticosteróides é seguro na amamentação, apesar da sua secreção no leite materno, sendo os níveis séricos 10-12% dos maternos.(6) Para diminuir a exposição

neonatal e o risco de supressão adrenal, recomenda-se um intervalo de 4 horas entre a toma do fármaco e a amamentação.(5, 6, 53)

### Tiopurinas

A azatioprina e a mercaptopurina são usadas na manutenção da remissão da DII, principalmente em doentes corticodpendentes, podendo também ser usadas na sua indução, principalmente na DC. (54, 55) Encontram-se na categoria D da FDA.

Apesar de estudos em animais terem demonstrado teratogenicidade, incluindo fenda palatina e anomalias esqueléticas, urogenitais e do SNC, naqueles em que a dosagem foi equivalente à usada em humanos os únicos efeitos adversos encontrados foram diminuição da taxa de fertilidade e baixo peso à nascença. Além disso, a teratogenicidade foi demonstrada em camundongos e coelhos mas não em ratos, refletindo o diferente metabolismo do fármaco nas várias espécies.(41, 56)

A azatioprina atravessa a placenta. Porém, o fígado fetal não produz a enzima necessária à sua conversão em metabolito ativo, o que pode funcionar como um fator de proteção na organogênese.(41) Além disso, as tiopurinas são rapidamente absorvidas e metabolizadas, pelo que o feto será apenas marginalmente exposto a esses componentes.(57)

A placenta funciona como uma barreira parcial dos metabolitos das tiopurinas, tendo sido detetados no sangue fetal o metabolito ativo 6-tioguanina (6-TG), mas não a 6-metilmercaptopurina (6-MP). Devido ao perigo de mielosupressão materna e fetal, para além do controlo analítico de hemograma e bioquímica a cada 8-12 semanas, o doseamento da 6-TG é recomendado pelo menos uma vez durante a gravidez, se disponível.(3)

A atribuição da categoria D da FDA foi feita nos anos 50, quando aprovada para tratamento da leucemia. As doses usadas na DII são muito menores, e a literatura sugere que estas são seguras na gravidez.(30) Assim, geralmente, numa doente estável, é razoável manter o tratamento durante a gravidez, tendo em conta as poucas alternativas existentes e o risco-benefício.(41) Questionários realizados a 175 gastroenterologistas de todo o mundo concluíram que 90% continuam azatioprina em grávidas com DC.(58)

O abandono da terapêutica está associado a um elevado risco de recaída, qualquer que seja a duração da remissão atingida.(56) Abandonar a terapêutica após o diagnóstico de gravidez não é aconselhável, pois para além do risco de recaída associado, a organogênese já terá sido iniciada, e o feto exposto na sua fase mais vulnerável.(30) A

doente também não deve abandonar a terapêutica antes da concepção, havendo até um estudo que sugere que a descontinuação da mercaptopurina pode aumentar a probabilidade de perda fetal. Uma redução da dose também não é aconselhada, uma vez que não se provou que tal melhora o prognóstico fetal e doses mais baixas podem ser subterapêuticas, podendo desencadear uma recaída. No entanto, não é aconselhável iniciar o tratamento durante a gravidez, devido a complicações que podem surgir no início, como pancreatite e leucopenia.(41, 56)

A maior evidência surge de estudos de transplantes, em que a taxa de anomalias congénitas variou entre 0 e 11,8%, sem um padrão recorrente.(2, 41)

No estudo de coorte CESAME não foram encontradas diferenças significativas no prognóstico fetal entre os indivíduos expostos a tiopurinas (86), a outros fármacos (84) ou sem qualquer exposição (45). A taxa de interrupção da gravidez foi de 36%, 33% e 40%, respetivamente, e a taxa de anomalias congénitas foi de 3,6% no primeiro grupo e 7,1% no segundo.(59)

Estudos anteriores obtiveram resultados divergentes. No entanto, estes estariam, provavelmente, relacionados com a atividade da doença, e não com a medicação em si, pois as tiopurinas são principalmente prescritas em doentes com doença mais severa. (41, 60)((61)

A amamentação não é recomendada pelos fabricantes da azatioprina e mercaptopurina. Apesar dos potenciais riscos teóricos, como mielosupressão, suscetibilidade a infeção e pancreatite neonatal, vários estudos sugerem a sua segurança.(41, 62, 63)

Os metabolitos 6-MP e 6-TG não foram detetados num total de 14 lactentes analisados, bem como em amostras de leite materno de onze doentes, embora o 6-MP tenha sido detetado, em concentrações baixas, em 2 amostras de leite uma doente.(62, 64, 65)

Um estudo de 8 mulheres sugeriu que a maior parte da 6-MP é excretada no leite materno nas primeiras 4 horas, sendo a ingestão máxima pelo lactente <1% da dose materna. Assim, recomenda-se um intervalo de 4 horas entre a toma do fármaco e a amamentação, ou então a rejeição da porção inicial do leite após a toma.(3, 66)

A toma de azatioprina durante a amamentação não aumenta, provavelmente, o risco de infeções, como sugere um estudo retrospectivo em que as taxas de infeção do grupo exposto e não exposto foram semelhantes, e em que não foi encontrada uma diferença na taxa de hospitalizações (0,06 hospitalizações/paciente ano versus 0,12

hospitalizações/paciente ano,  $p=0,8$ ). Comparam-se 15 filhos expostos com 15 não expostos, com uma idade média de 3,3 e 4,7 anos, respetivamente.(63)

### Ciclosporina

A ciclosporina é um inibidor da calcineurina utilizado no tratamento da CU severa corticoresistente.(55) É uma alternativa à colectomia, particularmente na gravidez, em que esta última tem uma elevada taxa de morbimortalidade fetal, principalmente no 3º trimestre.(41, 56) Deve ser usada com prudência e em centros especializados, tendo em conta os seus efeitos secundários graves, como hipertensão.(39, 41, 67)

Estes fármaco encontra-se na categoria C da FDA. Os dados que permitem essa categorização derivam principalmente dos estudos em transplantes, nomeadamente numa meta-análise, que incluiu 15 estudos, num total de 410 doentes expostos, e que obteve uma taxa de anomalias congénitas de 4,1%, semelhante à da população geral. Também não foi encontrada uma diferença estatisticamente significativa na taxa de prematuridade e de baixo peso à nascença.(68, 69)

Entre os vários casos que reportam o seu uso na gravidez para tratamento da CU, 4 mulheres tiveram um prognóstico fetal favorável, ocorreram 4 PPT e um aborto espontâneo às 15 semanas.(39, 70-73) Num estudo retrospectivo de 8 grávidas expostas houve uma morte in utero e 2 PPT.(74)

O uso da ciclosporina na amamentação é contra-indicado, pois a sua excreção em grandes quantidades no leite materno pode ocasionar nefrotoxicidade e imunossupressão, apesar dos vários casos reportados com níveis séricos de ciclosporina no lactente indetetáveis e sem ocorrência de efeitos adversos.(3, 75)

### Metotrexato

O metotrexato (MTX) é um imunomodulador usado na DC ativa, principalmente naqueles refratários ou intolerantes às tiopurinas ou biológicos, podendo também ser usado para manutenção.(54)

O MTX encontra-se na categoria X da FDA. É teratogénico e, portanto, contra-indicado na gravidez. É um antagonista do folato, e o seu uso durante as primeiras 6-8 semanas da gravidez encontra-se associado a múltiplas anomalias congénitas denominadas embriopatia do metotrexato, uma combinação de défice do crescimento e anomalias major do sistema nervoso central, ossos e coração. A exposição no 2º e 3º trimestres pode associar-se a toxicidade e mortalidade fetal. As mulheres a fazer MTX devem fazer

um ou dois métodos contraceptivos. Devido à sua grande distribuição e grande tempo de semi-vida dos seus metabolitos, a sua administração deve ser suspensa 3 a 6 meses antes da concepção.(3, 56, 68)

Quanto aos homens tratados com MTX, alguns estudos reportam oligospermia reversível, e não foi reportado um aumento da taxa de anomalias congénitas na sua descendência.(3) Num estudo prospetivo com 42 gravidezes com pais tratados com MTX na concepção ocorreram 3 abortos espontâneos e nenhuma anomalia congénita.(76) Ainda assim, recomenda-se a sua interrupção 3 meses antes da concepção.(3)

O MTX é excretado no leite materno em baixas concentrações. Porém, pela sua potencial acumulação nos tecidos da criança, o seu uso na amamentação é contra-indicado.(3, 68)

### Talidomida

A talidomida tem algum efeito anti-TNF $\alpha$ , sendo usado, embora com pouca evidência, no tratamento da DC refratária.(3)

Encontra-se na categoria X da FDA, estando associado a anomalias dos membros, sistema nervoso central, cardiovascular, respiratório, gastrointestinal e genito-urinário, com uma mortalidade neonatal de 40%. As doentes a fazer este fármaco devem usar dois métodos contraceptivos e numa gravidez com exposição deve ser ponderado um aborto terapêutico.(3, 5, 30, 41)

A amamentação também é contra-indicada, apesar da ausência de dados em humanos.(41)

### Terapia biológica

A terapia biológica é utilizada na indução da remissão e manutenção da DII. Entre os agentes utilizados encontram-se os inibidores do fator de necrose tumoral (TNF) infliximab (IFX), adalimumab (ADA) e certolizumab pegol, e o inibidor da  $\alpha$ -4 integrina natalizumab.(54, 55) Os primeiros 3 encontram-se na categoria B da FDA, e o natalizumab na categoria C.

Como o IFX apenas reage com o TNF- $\alpha$  em humanos e chimpanzés, não foram conduzidos estudos em animais com este fármaco.(41, 77)

O IFX é um anticorpo IgG1 que, embora provavelmente não atravesse a placenta no 1º trimestre, protegendo o feto na organogénese, fá-lo eficientemente no final do 2º e no 3º trimestres. A imaturidade do sistema reticuloendotelial dos bebés contribui para a sua mais lenta eliminação, podendo ser detetado em maior concentração e durante vários

meses após o nascimento, gerando preocupações quanto a implicações infecciosas e na resposta a vacinas.(23) Assim, aconselha-se a sua descontinuação antes do 3º trimestre, por volta das 20-22 semanas, podendo o controlo da doença ser realizado com corticosteróides, com a reintrodução do IFX no pós-parto imediato.(23, 77)

Porém, estudos mais recentes em que a descontinuação se deu no início do 3º trimestre mostraram a ocorrência de transferência materno-fetal de IFX, reconhecendo-se a necessidade de aprofundar a investigação dos mecanismos de transferência materno-fetal e as consequências fetais daí decorrentes. Em 4 mulheres em que a descontinuação se deu entre as 21 e as 30 semanas, obtiveram-se níveis de IFX no cordão umbilical 2 a 3 vezes superiores aos do sangue materno. O follow-up de 3 a 6 meses não evidenciou infeções, alergias e reações vacinais anormais.(78) Também se detetaram níveis terapêuticos até às 16 semanas de vida no filho de uma doente tratada até às 31 semanas.(79)

Um caso fatal de infeção disseminada por BCG aos 4,5 meses, após a vacinação, aos 3 meses, do filho de uma doente com DC tratada com IFX durante toda a gravidez remete para a importância de adiar a administração de vacinas vivas (BCG, rotavírus, varicela e vacina contra o sarampo, parotidite epidémica e rubéola) até aos 6 ou 7 meses, especialmente quando os níveis de IFX ou ADA forem detetáveis na criança.(68, 80)

Está a decorrer atualmente um estudo prospetivo multicêntrico com 1000 doentes que pretende avaliar o prognóstico fetal após exposição a tiopurinas e agentes anti-TNF (estudo PIANO). Segundo dados preliminares não foi encontrada uma associação entre a exposição a esses fármacos e abortos espontâneos, PPT, atraso do crescimento intrauterino, cesariana, anomalias congénitas e atraso no crescimento e desenvolvimento. Não se verificou um aumento de infeções nos lactentes com exposição prévia durante a amamentação. Porém, no grupo exposto a ambos os fármacos, houve um aumento significativo aos 12 meses de idade (RR=1,50 [1,08-2,09]).(81)

Não parece haver uma associação entre o tratamento e um prognóstico fetal adverso, como sugere um estudo prospetivo de 36 gravidezes com exposição, um estudo retrospectivo de 96, e outro estudo retrospectivo de 42. No primeiro não ocorreram anomalias congénitas, e as taxas de abortamento e de complicações neonatais não foram significativamente diferentes entre indivíduos expostos e não expostos (11,1% versus 7,1%, e 8,3% versus 7,1%).(82) No segundo, obtiveram-se taxas de abortamento espontâneo de 15% e terapêutico de 19%, semelhantes às de grávidas saudáveis e doentes não expostas.(83) No último, ocorreram 7 PPT, 6 nados com baixo peso à nascença, um nado morto e 7 abortamentos, resultados não significativamente diferentes

das gravidezes sem exposição ou com exposição indireta, mas piores que nas gravidezes anteriores ao diagnóstico.(84)

Foram, porém, descritos vários casos de anomalias congênitas em crianças expostas, nomeadamente da associação VACTERL (anomalias vertebrais, atresia anal, anomalia cardíaca, e anomalias traqueoesofágicas, renais e dos membros). Numa revisão da base de dados da FDA, 59% das 41 crianças com anomalias congênitas e exposição a antagonistas do TNF tinha uma ou mais dessas anomalias, sendo as cardíacas as mais frequentes.(85)

A amamentação parece ser segura, pois o IFX não é transferido pelo leite materno, e não é absorvido no trato gastrointestinal.(79, 86)

O ADA também é um anticorpo IgG1, logo, os mecanismos de transferência placentar serão semelhantes aos do IFX. Como é administrado a cada 2 semanas, o risco de recaída após suspensão é importante. Recomenda-se a paragem 8-10 semanas antes da data prevista de parto.(23)

Numa revisão de 132 casos de exposição ao ADA na gravidez, não foi encontrada nenhuma anomalia congénita.(87)

Em relação à amamentação há pouca informação. Numa mulher que fez ADA até às 30 semanas de gestação e após o parto, foi detetado no leite materno, embora em níveis inferiores a 1/100 dos níveis séricos, com um impacto provavelmente negligenciável no sistema imune do lactente.(88)

O certolizumab pegol é um fragmento Fab de um anticorpo monoclonal humanizado. A ausência da porção Fc impede o seu transporte ativo transplacentar, fazendo-se este por difusão passiva. Esta pode, teoricamente, ocorrer nos 3 trimestres.(23, 41, 68) Foi descrito um caso de bom prognóstico fetal numa doente tratada no 1º e 3º trimestres, sendo necessárias mas investigações para averiguar a sua segurança.(68, 89) Provavelmente também não ocorre transferência pelo leite materno. Em 4 grávidas tratadas até 1-4 semanas antes do parto, a sua concentração no cordão umbilical e no sangue do recém-nascido no dia do parto era baixa (0,4-1,0 µg/ml), e os níveis do fármaco no leite materno de uma doente eram indetetáveis em várias amostras.(23)

O natalizumab é um anticorpo IgG4 que também é transportado ativamente pela placenta no 2º e 3º trimestres.(23) A informação é escassa, havendo um estudo observacional de 35 gravidezes de mulheres com esclerose múltipla tratadas, em que ocorreram 5

abortamentos espontâneos, e um caso de hexadactilia.(90) Não existem dados em relação à amamentação.(23)

Reportaram-se, num estudo, ainda em desenvolvimento, da Natalizumab Global Safety Database, 164 gravidezes nas quais não se verificou um aumento da taxa de anomalias congénitas.(68)

### Antibióticos

O metronidazol e as quinolonas podem ser benéficos na DC em ciclos curtos, nomeadamente na bursite e doença perianal.(5, 44) No geral, prefere-se o uso de amoxicilina+ácido clavulânico.(3)

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

As quinolonas são da classe C da FDA. A sua elevada afinidade para os tecidos ósseos e cartilagíneos pode ocasionar artropatias em crianças, e, apesar de vários estudos em humanos não terem demonstrado um risco aumentado de anomalias congénitas, observaram-se anomalias musculo-esqueléticas em estudos em animais. Apesar de serem consideradas globalmente de baixo risco, a sua eficácia limitada e a existência de alternativas, desaconselham o seu uso no 1º trimestre. É, provavelmente, seguro na amamentação.(2, 3, 5, 44)

### **Tratamento cirúrgico da DII na gravidez**

As indicações cirúrgicas durante a gravidez são semelhantes às da população em geral. Na CU, colite severa refratária ao tratamento médico, e em situações ameaçadoras à vida (megacólon tóxico, obstrução intestinal, perfuração do cólon ou hemorragia significativa), e na DC, obstrução, perfuração, hemorragia e abscesso.(2, 5, 91)

As cirurgias não obstétricas são consideradas seguras nas grávidas, preferencialmente no 2º trimestre.(7) Foram descritos casos de aborto espontâneo no 1º trimestre e PPT no 3º trimestre, embora, em relação a este último, hajam relatos posteriores em que tal não aconteceu.(5, 7)

O adiamento da cirurgia, quando indicada, pode colocar mãe e filho em risco de vida, pois a manutenção da doença constitui um maior risco para o feto que a cirurgia.(7, 15, 44)

Atualmente o procedimento mais realizado na CU fulminante ou tóxica é a colectomia total com ileostomia de Brooke, um procedimento seguro na maioria das grávidas. Descreveram-se 19 casos, todos com bom prognóstico materno e fetal. Esta opção erradica a maior parte da doença e não requer anastomoses nem disseção pélvica extensa, ao contrário de outros procedimentos.(92)

Em relação à DC há poucos casos na literatura. Em 13 casos reportados, todos tiveram bom prognóstico fetal.(93-95) Entre os procedimentos já realizados constam a protocolectomia, hemicolectomia, ressecção segmentar e ileostomia. A ileostomia temporária é preferida, por reduzir o risco de complicações pós-operatórias associadas às anastomoses primárias.(7, 44)

### **Endoscopia durante a gravidez**

A endoscopia pode ser realizada na gravidez, havendo uma indicação forte, como hemorragia significativa.(5)

A segurança da endoscopia é sugerida por um estudo caso controlo com 83 grávidas sujeitas a endoscopia, entrevistas a 73, e 28 relatos. A da sigmoidoscopia é sugerida por um estudo caso-controlo com 46 doentes, entrevistas a 13 e 10 relatos, e a da CPRE através de estudos com 23, 10, 6 e 5 doentes, bem como 32 relatos de caso.(96)

Quando possível, deve ser realizada preferencialmente no segundo trimestre, por aumento do risco de aborto no primeiro, e de PPT no terceiro.(15) Deve-se minimizar o tempo do procedimento e a exposição a radiação.(5, 11)

Na mãe existe o risco de aspiração após gastroscopia, por incompetência do esfíncter esofágico inferior. No feto existe o perigo de hipoxemia e hipotensão, com consequente hipoperfusão placentar.(5)

Deve-se monitorizar a saturação da doente durante o procedimento. Usando-se sedação, esta deve corresponder à dose mais baixa possível, recorrendo-se a propofol ou meperidina (classe B da FDA). As benzodiazepinas estão contraindicadas, principalmente no primeiro trimestre (classe D).(5, 15)

Para se evitar a compressão da veia cava, com consequente hipoperfusão uterina e hipoxemia fetal, deve-se adotar, no segundo e terceiro trimestres, a inclinação pélvica à esquerda.(5, 15)

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

## Tipo de parto

Como já foi referido anteriormente, as mulheres com DII, especialmente DC, têm um maior risco de parto por cesariana.(36)

A cesariana é recomendada nos casos de doença perianal ativa, envolvimento retovaginal, na IPAA e anastomose ileorectal. Nos restantes casos, a escolha deve ser feita consoante as indicações obstétricas, preferindo-se uma abordagem multidisciplinar, incluindo o gastroenterologista e/ou cirurgião coloretal.(5)

A preservação esfínteriana e o potencial de desenvolvimento ou exacerbação de doença perineal na DC são uma preocupação, principalmente quando é realizada uma episiotomia.(5, 7) Na DC com doença perineal ausente ou inativa o parto por via vaginal pode ser preferível, enquanto que na doença perineal ativa aquando do parto deve ser realizada cesariana, para proteger a integridade do períneo e minimizar o trauma do esfíncter anal, bem como nos casos de envolvimento retovaginal.(5, 7) Num estudo com 179 doentes sem envolvimento perineal prévio, 18% desenvolveram-no após episiotomia.(97) Contrariamente, noutro estudo, em 27 doentes, apenas uma desenvolveu doença perineal, e das 10 mulheres com doença perineal inativa na altura da episiotomia, nenhuma sofreu recorrência nos 2 anos seguintes.(98) Também em 20 doentes sujeitas a parto vaginal, nenhuma desenvolveu ou sofreu exacerbação de doença perineal.(99)

Outra indicação para parto por cesariana é a IPAA. Nestas mulheres a continência fecal depende muito da integridade esfínteriana e tonicidade dos músculos pélvicos, pois as suas fezes são, geralmente, menos consistentes.(5, 24) No entanto, não há evidência de uma relação entre o tipo de parto e deterioração da função da bolsa ileal.(24)

Num estudo retrospectivo de 57 mulheres sujeitas a IPAA, observou-se uma incidência significativamente superior de um defeito esfínteriano anterior nos partos vaginais, comparado com as cesarianas (50% versus 13%,  $p=0,012$ ). Além disso, a pressão média de contração voluntária do esfíncter anal foi significativamente superior naquelas sujeitas a cesariana (150mmHg versus 120mmHg,  $p=0,049$ ). (100)

Outros estudos observaram alterações na função da bolsa, mas principalmente transitórias. Em 49 gravidezes ocorreram alterações da função em 33% dos casos, principalmente no 3º trimestre, com resolução, maioritariamente, até 3 meses após o parto. Ocorreu deterioração permanente da bolsa em 3 partos vaginais e 2 por cesariana, concluindo-se que as perturbações na função a longo prazo são, provavelmente, independentes do tipo de parto.(101) Também em 43 mulheres com gravidezes após

IPAA, observou-se um aumento significativo da frequência de dejeções ( $p < 0,01$ ), incontinência ( $p < 0,01$ ) e uso de penso ( $p < 0,05$ ), com um regresso ao estado basal no pós-parto. Além disso, o parto vaginal não teve um efeito permanente na função da bolsa.(102)

Porém, num estudo de 135 mulheres grávidas após IPAA, não se verificou uma diferença estatisticamente significativa na frequência de dejeções ou taxas de incontinência nas mulheres com partos vaginais e por cesariana, e noutro estudo de 39 mulheres com IPAA, apenas 2 sofreram incontinência fecal após o parto, uma por via vaginal e outra por cesariana.(103, 104)

## **Conclusão**

A abordagem da DII na gravidez é uma área de desafio para o profissional de saúde e de intensa investigação científica.

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

Pacientes com indicação para IPAA que queiram engravidar devem considerar uma ileostomia com construção posterior da bolsa, pois a primeira diminui a sua fertilidade. Deve-se suplementar a paciente com ácido fólico, tratar potenciais défices nutricionais, e aconselhar a cessação do consumo de álcool e tabaco. A paciente deve ter conhecimento da importância da adesão ao tratamento, para evitar recaídas, que se revestem de um prognóstico adverso. A maior parte da medicação deve ser continuada, exceto o metotrexato e a talidomida, e os biológicos devem ser suspensos entre as 20-22 semanas de gestação. Durante a gravidez deve-se monitorizar a paciente, discutir o tipo de parto e tratar as recaídas de forma adequada. As indicações cirúrgicas durante a gravidez são semelhantes às da população não grávida, e a endoscopia pode ser realizada na presença de indicação forte.

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

**Referências bibliográficas**

1. Molodecky NA, Soon IS, Rabi DM, Ghali WA, Ferris M, Chernoff G, et al. Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. *Gastroenterology*. 2012 Jan;142(1):46-54 e42; quiz e30. PubMed PMID: 22001864.
2. Kwan LY, Mahadevan U. Inflammatory bowel disease and pregnancy: an update. *Expert review of clinical immunology*. 2010 Jul;6(4):643-57. PubMed PMID: 20594137. Epub 2010/07/03. eng.
3. Vermeire S, Carbonnel F, Coulie PG, Geenen V, Hazes JM, Masson PL, et al. Management of inflammatory bowel disease in pregnancy. *Journal of Crohn's & colitis*. 2012 Sep;6(8):811-23. PubMed PMID: 22595185. Epub 2012/05/19. eng.
4. Saha S, Esposti SD. Reproductive issues in inflammatory bowel disease. *Medicine and health, Rhode Island*. 2009 Apr;92(4):148-51. PubMed PMID: 19452759. Epub 2009/05/21. eng.
5. van der Woude CJ, Kolacek S, Dotan I, Oresland T, Vermeire S, Munkholm P, et al. European evidenced-based consensus on reproduction in inflammatory bowel disease. *Journal of Crohn's & colitis*. 2010 Nov;4(5):493-510. PubMed PMID: 21122553. Epub 2010/12/03. eng.
6. Habal FM, Huang VW. Review article: a decision-making algorithm for the management of pregnancy in the inflammatory bowel disease patient. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2012 Mar;35(5):501-15. PubMed PMID: 22221203. Epub 2012/01/10. eng.
7. Dubinsky M, Abraham B, Mahadevan U. Management of the pregnant IBD patient. *Inflammatory bowel diseases*. 2008 Dec;14(12):1736-50. PubMed PMID: 18626967. Epub 2008/07/16. eng.
8. Ferrero S, Ragni N. Inflammatory bowel disease: management issues during pregnancy. *Archives of gynecology and obstetrics*. 2004 Sep;270(2):79-85. PubMed PMID: 12721680. Epub 2003/05/02. eng.
9. Julsgaard M, Norgaard M, Hvas CL, Buck D, Christensen LA. Self-reported adherence to medical treatment prior to and during pregnancy among women with ulcerative colitis. *Inflammatory bowel diseases*. 2011 Jul;17(7):1573-80. PubMed PMID: 21674714. Epub 2011/06/16. eng.
10. Mountifield RE, Prosser R, Bampton P, Muller K, Andrews JM. Pregnancy and IBD treatment: this challenging interplay from a patients' perspective. *Journal of Crohn's & colitis*. 2010 Jun;4(2):176-82. PubMed PMID: 21122502.
11. Keller J, Frederking D, Layer P. The spectrum and treatment of gastrointestinal disorders during pregnancy. *Nature clinical practice Gastroenterology & hepatology*. 2008 Aug;5(8):430-43. PubMed PMID: 18670442. Epub 2008/08/02. eng.
12. Marri SR, Ahn C, Buchman AL. Voluntary childlessness is increased in women with inflammatory bowel disease. *Inflammatory bowel diseases*. 2007 May;13(5):591-9. PubMed PMID: 17206690. Epub 2007/01/09. eng.
13. Mountifield R, Bampton P, Prosser R, Muller K, Andrews JM. Fear and fertility in inflammatory bowel disease: a mismatch of perception and reality affects family planning decisions. *Inflammatory bowel diseases*. 2009 May;15(5):720-5. PubMed PMID: 19067431. Epub 2008/12/11. eng.
14. O'Donnell S, O'Morain C. Review article: use of antitumour necrosis factor therapy in inflammatory bowel disease during pregnancy and conception. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2008 May;27(10):885-94. PubMed PMID: 18284649. Epub 2008/02/21. eng.
15. Biedermann L, Rogler G, Vavricka SR, Seibold F, Seirafi M. Pregnancy and breastfeeding in inflammatory bowel disease. *Digestion*. 2012;86 Suppl 1:45-54. PubMed PMID: 23051726. Epub 2012/10/25. eng.
16. Moscandrew M, Kane S. Inflammatory bowel diseases and management considerations: fertility and pregnancy. *Current gastroenterology reports*. 2009 Oct;11(5):395-9. PubMed PMID: 19765367. Epub 2009/09/22. eng.

17. Mayberry JF, Weterman IT. European survey of fertility and pregnancy in women with Crohn's disease: a case control study by European collaborative group. *Gut*. 1986 Jul;27(7):821-5. PubMed PMID: 3732892. Pubmed Central PMCID: 1433584 Crohn's disease from 5 European countries and in 275 age-matched controls. The mean age at marriage was 23 years among both cases and controls. Diagnosis was Crohn's disease was made an average of 5 years after marriage; this survey was conducted an average of 16 years after marriage. Although cases and controls had similar obstetric histories before diagnosis, after diagnosis there was a significant reduction in the number of children born to cases. 42% of married women with Crohn's disease who did not use contraception failed to become pregnant in the post-diagnosis period compared with 28% of controls in the same period. Crohn's disease did not increase the rates of miscarriage or Cesarean section, but prematurity was more common among cases (16%) than controls (7%). The site of disease did not influence these findings. These findings strongly suggest that Crohn's disease is associated with subfertility.
18. Baird DD, Narendranathan M, Sandler RS. Increased risk of preterm birth for women with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 1990 Oct;99(4):987-94. PubMed PMID: 2394353.
19. Hudson M, Flett G, Sinclair TS, Brunt PW, Templeton A, Mowat NA. Fertility and pregnancy in inflammatory bowel disease. *International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics*. 1997 Aug;58(2):229-37. PubMed PMID: 9252260.
20. Freour T, Miossec C, Bach-Ngohou K, Dejoie T, Flamant M, Maillard O, et al. Ovarian reserve in young women of reproductive age with Crohn's disease. *Inflammatory bowel diseases*. 2012 Aug;18(8):1515-22. PubMed PMID: 21936034. Epub 2011/09/22. eng.
21. Cornish JA, Tan E, Teare J, Teoh TG, Rai R, Darzi AW, et al. The effect of restorative proctocolectomy on sexual function, urinary function, fertility, pregnancy and delivery: a systematic review. *Diseases of the colon and rectum*. 2007 Aug;50(8):1128-38. PubMed PMID: 17588223. Epub 2007/06/26. eng.
22. Waljee A, Waljee J, Morris AM, Higgins PD. Threefold increased risk of infertility: a meta-analysis of infertility after ileal pouch anal anastomosis in ulcerative colitis. *Gut*. 2006 Nov;55(11):1575-80. PubMed PMID: 16772310. Pubmed Central PMCID: 1860095.
23. Mahadevan U, Cucchiara S, Hyams JS, Steinwurz F, Nuti F, Travis SP, et al. The London Position Statement of the World Congress of Gastroenterology on Biological Therapy for IBD with the European Crohn's and Colitis Organisation: pregnancy and pediatrics. *The American journal of gastroenterology*. 2011 Feb;106(2):214-23; quiz 24. PubMed PMID: 21157441. Epub 2010/12/16. eng.
24. McLeod RS. Ileal pouch anal anastomosis: pregnancy--before, during and after. *Journal of gastrointestinal surgery : official journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract*. 2008 Dec;12(12):2150-2. PubMed PMID: 18846408. Epub 2008/10/11. eng.
25. Mortier PE, Gambiez L, Karoui M, Cortot A, Paris JC, Quandalle P, et al. Colectomy with ileorectal anastomosis preserves female fertility in ulcerative colitis. *Gastroenterologie clinique et biologique*. 2006 Apr;30(4):594-7. PubMed PMID: 16733384. Epub 2006/05/31. eng.
26. Marteau P. IBD and pregnancy. *Inflammatory bowel diseases*. 2008 Oct;14 Suppl 2:S43-4. PubMed PMID: 18816660. Epub 2008/09/26. eng.
27. Bortoli A, Pedersen N, Duricova D, D'Inca R, Gionchetti P, Panelli MR, et al. Pregnancy outcome in inflammatory bowel disease: prospective European case-control ECCO-EpiCom study, 2003-2006. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2011 Oct;34(7):724-34. PubMed PMID: 21815900. Epub 2011/08/06. eng.
28. Mogadam M, Korelitz BI, Ahmed SW, Dobbins WO, 3rd, Baiocco PJ. The course of inflammatory bowel disease during pregnancy and postpartum. *The American journal of gastroenterology*. 1981 Apr;75(4):265-9. PubMed PMID: 7258171.
29. Morales M, Berney T, Jenny A, Morel P, Extermann P. Crohn's disease as a risk factor for the outcome of pregnancy. *Hepato-gastroenterology*. 2000 Nov-Dec;47(36):1595-8. PubMed PMID: 11149010.

30. Beaulieu DB, Kane S. Inflammatory bowel disease in pregnancy. *World journal of gastroenterology : WJG*. 2011 Jun 14;17(22):2696-701. PubMed PMID: 21734776. Pubmed Central PMCID: PMC3122257. Epub 2011/07/08. eng.
31. Kane S, Kisiel J, Shih L, Hanauer S. HLA disparity determines disease activity through pregnancy in women with inflammatory bowel disease. *The American journal of gastroenterology*. 2004 Aug;99(8):1523-6. PubMed PMID: 15307871. Epub 2004/08/17. eng.
32. Agret F, Cosnes J, Hassani Z, Gornet JM, Gendre JP, Lemann M, et al. Impact of pregnancy on the clinical activity of Crohn's disease. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2005 Mar 1;21(5):509-13. PubMed PMID: 15740532. Epub 2005/03/03. eng.
33. Castiglione F, Pignata S, Morace F, Sarubbi A, Baratta MA, D'Agostino L, et al. Effect of pregnancy on the clinical course of a cohort of women with inflammatory bowel disease. *The Italian journal of gastroenterology*. 1996 May;28(4):199-204. PubMed PMID: 8842834.
34. Riis L, Vind I, Politi P, Wolters F, Vermeire S, Tsianos E, et al. Does pregnancy change the disease course? A study in a European cohort of patients with inflammatory bowel disease. *The American journal of gastroenterology*. 2006 Jul;101(7):1539-45. PubMed PMID: 16863558. Epub 2006/07/26. eng.
35. Munkholm P. Pregnancy, fertility, and disease course in patients with Crohn's disease and ulcerative colitis. *European journal of internal medicine*. 2000 Aug;11(4):215-21. PubMed PMID: 10967510.
36. Cornish J, Tan E, Teare J, Teoh TG, Rai R, Clark SK, et al. A meta-analysis on the influence of inflammatory bowel disease on pregnancy. *Gut*. 2007 Jun;56(6):830-7. PubMed PMID: 17185356. Pubmed Central PMCID: PMC1954859. Epub 2006/12/23. eng.
37. Stephansson O, Larsson H, Pedersen L, Kieler H, Granath F, Ludvigsson JF, et al. Crohn's disease is a risk factor for preterm birth. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*. 2010 Jun;8(6):509-15. PubMed PMID: 20202483. Epub 2010/03/06. eng.
38. Stephansson O, Larsson H, Pedersen L, Kieler H, Granath F, Ludvigsson JF, et al. Congenital abnormalities and other birth outcomes in children born to women with ulcerative colitis in Denmark and Sweden. *Inflammatory bowel diseases*. 2011 Mar;17(3):795-801. PubMed PMID: 20564537. Epub 2010/06/22. eng.
39. Reddy D, Murphy SJ, Kane SV, Present DH, Kornbluth AA. Relapses of inflammatory bowel disease during pregnancy: in-hospital management and birth outcomes. *The American journal of gastroenterology*. 2008 May;103(5):1203-9. PubMed PMID: 18422816. Epub 2008/04/22. eng.
40. Norgard B, Hundborg HH, Jacobsen BA, Nielsen GL, Fonager K. Disease activity in pregnant women with Crohn's disease and birth outcomes: a regional Danish cohort study. *The American journal of gastroenterology*. 2007 Sep;102(9):1947-54. PubMed PMID: 17573787. Epub 2007/06/19. eng.
41. Gisbert JP. Safety of immunomodulators and biologics for the treatment of inflammatory bowel disease during pregnancy and breast-feeding. *Inflammatory bowel diseases*. 2010 May;16(5):881-95. PubMed PMID: 19885906. Epub 2009/11/04. eng.
42. Rahimi R, Nikfar S, Rezaie A, Abdollahi M. Pregnancy outcome in women with inflammatory bowel disease following exposure to 5-aminosalicylic acid drugs: a meta-analysis. *Reproductive toxicology (Elmsford, NY)*. 2008 Feb;25(2):271-5. PubMed PMID: 18242053. Epub 2008/02/05. eng.
43. Norgard B, Czeizel AE, Rockenbauer M, Olsen J, Sorensen HT. Population-based case control study of the safety of sulfasalazine use during pregnancy. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2001 Apr;15(4):483-6. PubMed PMID: 11284776.
44. Van Assche G, Dignass A, Reinisch W, van der Woude CJ, Sturm A, De Vos M, et al. The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Special situations. *Journal of Crohn's & colitis*. 2010 Feb;4(1):63-101. PubMed PMID: 21122490. Epub 2010/12/03. eng.

45. Correia LM, Bonilha DQ, Ramos JD, Ambrogini O, Miszputen SJ. Treatment of inflammatory bowel disease and pregnancy: a review of the literature. *Arquivos de gastroenterologia*. 2010 Apr-Jun;47(2):197-201. PubMed PMID: 20721468. Epub 2010/08/20. eng.
46. Branski D, Kerem E, Gross-Kieselstein E, Hurvitz H, Litt R, Abrahamov A. Bloody diarrhea--a possible complication of sulfasalazine transferred through human breast milk. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 1986 Mar-Apr;5(2):316-7. PubMed PMID: 2870147.
47. Gur C, Diav-Citrin O, Shechtman S, Arnon J, Ornoy A. Pregnancy outcome after first trimester exposure to corticosteroids: a prospective controlled study. *Reproductive toxicology (Elmsford, NY)*. 2004 Jan-Feb;18(1):93-101. PubMed PMID: 15013068.
48. Park-Wyllie L, Mazzotta P, Pastuszak A, Moretti ME, Beique L, Hunnisett L, et al. Birth defects after maternal exposure to corticosteroids: prospective cohort study and meta-analysis of epidemiological studies. *Teratology*. 2000 Dec;62(6):385-92. PubMed PMID: 11091360.
49. Carmichael SL, Shaw GM, Ma C, Werler MM, Rasmussen SA, Lammer EJ, et al. Maternal corticosteroid use and orofacial clefts. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2007 Dec;197(6):585 e1-7; discussion 683-4, e1-7. PubMed PMID: 18060943.
50. Hviid A, Molgaard-Nielsen D. Corticosteroid use during pregnancy and risk of orofacial clefts. *CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne*. 2011 Apr 19;183(7):796-804. PubMed PMID: 21482652. Pubmed Central PMCID: PMC3080529. Epub 2011/04/13. eng.
51. Homar V, Grosek S, Battelino T. High-dose methylprednisolone in a pregnant woman with Crohn's disease and adrenal suppression in her newborn. *Neonatology*. 2008;94(4):306-9. PubMed PMID: 18784429.
52. Beaulieu DB, Ananthakrishnan AN, Issa M, Rosenbaum L, Skaros S, Newcomer JR, et al. Budesonide induction and maintenance therapy for Crohn's disease during pregnancy. *Inflammatory bowel diseases*. 2009 Jan;15(1):25-8. PubMed PMID: 18680195.
53. Moffatt DC, Bernstein CN. Drug therapy for inflammatory bowel disease in pregnancy and the puerperium. *Best practice & research Clinical gastroenterology*. 2007;21(5):835-47. PubMed PMID: 17889811. Epub 2007/09/25. eng.
54. Dignass A, Van Assche G, Lindsay JO, Lemann M, Soderholm J, Colombel JF, et al. The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Current management. *Journal of Crohn's & colitis*. 2010 Feb;4(1):28-62. PubMed PMID: 21122489.
55. Dignass A, Lindsay JO, Sturm A, Windsor A, Colombel JF, Allez M, et al. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis part 2: current management. *Journal of Crohn's & colitis*. 2012 Dec;6(10):991-1030. PubMed PMID: 23040451.
56. Chaparro M, Gisbert JP. Transplacental transfer of immunosuppressants and biologics used for the treatment of inflammatory bowel disease. *Current pharmaceutical biotechnology*. 2011 May;12(5):765-73. PubMed PMID: 21342120. Epub 2011/02/24. eng.
57. de Boer NK, Jharap B, Seinen ML, van Bodegraven AA. Letter: thiopurines during pregnancy and intrauterine exposure to metabolites. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2012 Apr;35(8):964-5; author reply 5-6. PubMed PMID: 22436042. Epub 2012/03/23. eng.
58. Peyrin-Biroulet L, Oussalah A, Roblin X, Sparrow MP. The use of azathioprine in Crohn's disease during pregnancy and in the post-operative setting: a worldwide survey of experts. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2011 Mar;33(6):707-13. PubMed PMID: 21251032. Epub 2011/01/22. eng.
59. Coelho J, Beaugerie L, Colombel JF, Hebuterne X, Lerebours E, Lemann M, et al. Pregnancy outcome in patients with inflammatory bowel disease treated with thiopurines: cohort from the CESAME Study. *Gut*. 2011 Feb;60(2):198-203. PubMed PMID: 21115547. Epub 2010/12/01. eng.
60. Norgard B, Pedersen L, Christensen LA, Sorensen HT. Therapeutic drug use in women with Crohn's disease and birth outcomes: a Danish nationwide cohort study. *The American journal of gastroenterology*. 2007 Jul;102(7):1406-13. PubMed PMID: 17437503. Epub 2007/04/18. eng.

61. Langagergaard V, Pedersen L, Gislum M, Norgard B, Sorensen HT. Birth outcome in women treated with azathioprine or mercaptopurine during pregnancy: A Danish nationwide cohort study. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2007 Jan 1;25(1):73-81. PubMed PMID: 17229222.
62. Sau A, Clarke S, Bass J, Kaiser A, Marinaki A, Nelson-Piercy C. Azathioprine and breastfeeding: is it safe? *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology*. 2007 Apr;114(4):498-501. PubMed PMID: 17261122.
63. Angelberger S, Reinisch W, Messerschmidt A, Miehsler W, Novacek G, Vogelsang H, et al. Long-term follow-up of babies exposed to azathioprine in utero and via breastfeeding. *Journal of Crohn's & colitis*. 2011 Apr;5(2):95-100. PubMed PMID: 21453877. Epub 2011/04/02. eng.
64. Gardiner SJ, Gearry RB, Roberts RL, Zhang M, Barclay ML, Begg EJ. Exposure to thiopurine drugs through breast milk is low based on metabolite concentrations in mother-infant pairs. *British journal of clinical pharmacology*. 2006 Oct;62(4):453-6. PubMed PMID: 16995866. Pubmed Central PMCID: 1885151.
65. Moretti ME, Verjee Z, Ito S, Koren G. Breast-feeding during maternal use of azathioprine. *The Annals of pharmacotherapy*. 2006 Dec;40(12):2269-72. PubMed PMID: 17132809.
66. Christensen LA, Dahlerup JF, Nielsen MJ, Fallingborg JF, Schmiegelow K. Azathioprine treatment during lactation. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2008 Nov 15;28(10):1209-13. PubMed PMID: 18761704. Epub 2008/09/03. eng.
67. Dor R, Blanshard C. Caution with the use of cyclosporin in pregnancy. *Gut*. 2003 Jul;52(7):1070. PubMed PMID: 12801969. Pubmed Central PMCID: PMC1773710. Epub 2003/06/13. eng.
68. Ng SW, Mahadevan U. Management of inflammatory bowel disease in pregnancy. *Expert review of clinical immunology*. 2013 Feb;9(2):161-73; quiz 74. PubMed PMID: 23390947.
69. Bar Oz B, Hackman R, Einarson T, Koren G. Pregnancy outcome after cyclosporine therapy during pregnancy: a meta-analysis. *Transplantation*. 2001 Apr 27;71(8):1051-5. PubMed PMID: 11374400.
70. Jayaprakash A, Gould S, Lim AG, Shehata HA. Use of cyclosporin in pregnancy. *Gut*. 2004 Sep;53(9):1386-7. PubMed PMID: 15306605. Pubmed Central PMCID: PMC1774202. Epub 2004/08/13. eng.
71. Moskovitz DN, Bodian C, Chapman ML, Marion JF, Rubin PH, Scherl E, et al. The effect on the fetus of medications used to treat pregnant inflammatory bowel-disease patients. *The American journal of gastroenterology*. 2004 Apr;99(4):656-61. PubMed PMID: 15089898. Epub 2004/04/20. eng.
72. Angelberger S, Reinisch W, Dejaco C. Prevention of abortion by ciclosporin treatment of fulminant ulcerative colitis during pregnancy. *Gut*. 2006 Sep;55(9):1364-5. PubMed PMID: 16905706. Pubmed Central PMCID: PMC1860027. Epub 2006/08/15. eng.
73. Reindl W, Schmid RM, Huber W. Cyclosporin A treatment of steroid-refractory ulcerative colitis during pregnancy: report of two cases. *Gut*. 2007 Jul;56(7):1019. PubMed PMID: 17566033. Pubmed Central PMCID: PMC1994352. Epub 2007/06/15. eng.
74. Branche J, Cortot A, Bourreille A, Coffin B, de Vos M, de Saussure P, et al. Cyclosporine treatment of steroid-refractory ulcerative colitis during pregnancy. *Inflammatory bowel diseases*. 2009 Jul;15(7):1044-8. PubMed PMID: 19137604. Epub 2009/01/13. eng.
75. Lahiff C, Moss AC. Cyclosporine in the management of severe ulcerative colitis while breast-feeding. *Inflammatory bowel diseases*. 2011 Jul;17(7):E78. PubMed PMID: 21538721. Epub 2011/05/04. eng.
76. Beghin D, Cournot MP, Vauzelle C, Elefant E. Paternal exposure to methotrexate and pregnancy outcomes. *The Journal of rheumatology*. 2011 Apr;38(4):628-32. PubMed PMID: 21239747.
77. Miehsler W, Novacek G, Wenzl H, Vogelsang H, Knoflach P, Kaser A, et al. A decade of infliximab: The Austrian evidence based consensus on the safe use of infliximab in inflammatory

- bowel disease. *Journal of Crohn's & colitis*. 2010 Sep;4(3):221-56. PubMed PMID: 21122513. Epub 2010/12/03. eng.
78. Zelinkova Z, de Haar C, de Ridder L, Pierik MJ, Kuipers EJ, Peppelenbosch MP, et al. High intra-uterine exposure to infliximab following maternal anti-TNF treatment during pregnancy. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2011 May;33(9):1053-8. PubMed PMID: 21366638. Epub 2011/03/04. eng.
79. Steenholdt C, Al-Khalaf M, Ainsworth MA, Brynskov J. Therapeutic infliximab drug level in a child born to a woman with ulcerative colitis treated until gestation week 31. *Journal of Crohn's & colitis*. 2012 Apr;6(3):358-61. PubMed PMID: 22405174. Epub 2012/03/13. eng.
80. Cheent K, Nolan J, Shariq S, Kiho L, Pal A, Arnold J. Case Report: Fatal case of disseminated BCG infection in an infant born to a mother taking infliximab for Crohn's disease. *Journal of Crohn's & colitis*. 2010 Nov;4(5):603-5. PubMed PMID: 21122568. Epub 2010/12/03. eng.
81. Nielsen OH, Loftus EV, Jr., Jess T. Safety of TNF-alpha inhibitors during IBD pregnancy: a systematic review. *BMC medicine*. 2013;11:174. PubMed PMID: 23902720. Pubmed Central PMCID: 3734216.
82. Lichtenstein GR, Feagan BG, Cohen RD, Salzberg BA, Diamond RH, Chen DM, et al. Serious infections and mortality in association with therapies for Crohn's disease: TREAT registry. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*. 2006 May;4(5):621-30. PubMed PMID: 16678077.
83. Katz JA, Antoni C, Keenan GF, Smith DE, Jacobs SJ, Lichtenstein GR. Outcome of pregnancy in women receiving infliximab for the treatment of Crohn's disease and rheumatoid arthritis. *The American journal of gastroenterology*. 2004 Dec;99(12):2385-92. PubMed PMID: 15571587. Epub 2004/12/02. eng.
84. Schnitzler F, Fidler H, Ferrante M, Ballet V, Noman M, Van Assche G, et al. Outcome of pregnancy in women with inflammatory bowel disease treated with antitumor necrosis factor therapy. *Inflammatory bowel diseases*. 2011 Sep;17(9):1846-54. PubMed PMID: 21830263. Epub 2011/08/11. eng.
85. Carter JD, Ladhani A, Ricca LR, Valeriano J, Vasey FB. A safety assessment of tumor necrosis factor antagonists during pregnancy: a review of the Food and Drug Administration database. *The Journal of rheumatology*. 2009 Mar;36(3):635-41. PubMed PMID: 19132789.
86. Vasiliauskas EA, Church JA, Silverman N, Barry M, Targan SR, Dubinsky MC. Case report: evidence for transplacental transfer of maternally administered infliximab to the newborn. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*. 2006 Oct;4(10):1255-8. PubMed PMID: 17045211. Epub 2006/10/19. eng.
87. Jurgens M, Brand S, Filik L, Hubener C, Hasbargen U, Beigel F, et al. Safety of adalimumab in Crohn's disease during pregnancy: case report and review of the literature. *Inflammatory bowel diseases*. 2010 Oct;16(10):1634-6. PubMed PMID: 20027647.
88. Ben-Horin S, Yavzori M, Katz L, Picard O, Fudim E, Chowers Y, et al. Adalimumab level in breast milk of a nursing mother. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*. 2010 May;8(5):475-6. PubMed PMID: 20005982.
89. Oussalah A, Bigard MA, Peyrin-Biroulet L. Certolizumab use in pregnancy. *Gut*. 2009 Apr;58(4):608. PubMed PMID: 19299393. Epub 2009/03/21. eng.
90. Hellwig K, Haghikia A, Gold R. Pregnancy and natalizumab: results of an observational study in 35 accidental pregnancies during natalizumab treatment. *Multiple sclerosis*. 2011 Aug;17(8):958-63. PubMed PMID: 21613333.
91. Haq AI, Sahai A, Hallwoth S, Rampton DS, Dorudi S. Synchronous colectomy and caesarean section for fulminant ulcerative colitis: case report and review of the literature. *International journal of colorectal disease*. 2006 Jul;21(5):465-9. PubMed PMID: 16133002. Epub 2005/09/01. eng.

92. Dozois EJ, Wolff BG, Tremaine WJ, Watson WJ, Drelichman ER, Carne PW, et al. Maternal and fetal outcome after colectomy for fulminant ulcerative colitis during pregnancy: case series and literature review. *Diseases of the colon and rectum*. 2006 Jan;49(1):64-73. PubMed PMID: 16320006. Epub 2005/12/02. eng.
93. Woolfson K, Cohen Z, McLeod RS. Crohn's disease and pregnancy. *Diseases of the colon and rectum*. 1990 Oct;33(10):869-73. PubMed PMID: 2209277.
94. Hill J, Clark A, Scott NA. Surgical treatment of acute manifestations of Crohn's disease during pregnancy. *Journal of the Royal Society of Medicine*. 1997 Feb;90(2):64-6. PubMed PMID: 9068432. Pubmed Central PMCID: 1296139.
95. Sur MD, Romanoff AM, Greenstein AJ, Greenstein AJ. Laparoscopic ileocolic resection for perforated Crohn's disease in pregnancy. *Journal of Crohn's & colitis*. 2013 Sep 1;7(8):678-9. PubMed PMID: 23352577.
96. Cappell MS. The fetal safety and clinical efficacy of gastrointestinal endoscopy during pregnancy. *Gastroenterology clinics of North America*. 2003 Mar;32(1):123-79. PubMed PMID: 12635415.
97. Brandt LJ, Estabrook SG, Reinus JF. Results of a survey to evaluate whether vaginal delivery and episiotomy lead to perineal involvement in women with Crohn's disease. *The American journal of gastroenterology*. 1995 Nov;90(11):1918-22. PubMed PMID: 7484992.
98. Ilnyckji A, Blanchard JF, Rawsthorne P, Bernstein CN. Perianal Crohn's disease and pregnancy: role of the mode of delivery. *The American journal of gastroenterology*. 1999 Nov;94(11):3274-8. PubMed PMID: 10566729.
99. Beniada A, Benoist G, Maurel J, Dreyfus M. [Inflammatory bowel disease and pregnancy: report of 76 cases and review of the literature]. *Journal de gynecologie, obstetrique et biologie de la reproduction*. 2005 Oct;34(6):581-8. PubMed PMID: 16208201. *Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin et grossesse: presentation de 76 observations et revue de la litterature*.
100. Remzi FH, Gorgun E, Bast J, Schroeder T, Hammel J, Philipson E, et al. Vaginal delivery after ileal pouch-anal anastomosis: a word of caution. *Diseases of the colon and rectum*. 2005 Sep;48(9):1691-9. PubMed PMID: 16142432.
101. Ravid A, Richard CS, Spencer LM, O'Connor BI, Kennedy ED, MacRae HM, et al. Pregnancy, delivery, and pouch function after ileal pouch-anal anastomosis for ulcerative colitis. *Diseases of the colon and rectum*. 2002 Oct;45(10):1283-8. PubMed PMID: 12394423.
102. Juhasz ES, Fozard B, Dozois RR, Ilstrup DM, Nelson H. Ileal pouch-anal anastomosis function following childbirth. An extended evaluation. *Diseases of the colon and rectum*. 1995 Feb;38(2):159-65. PubMed PMID: 7851170.
103. Hahnloser D, Pemberton JH, Wolff BG, Larson D, Harrington J, Farouk R, et al. Pregnancy and delivery before and after ileal pouch-anal anastomosis for inflammatory bowel disease: immediate and long-term consequences and outcomes. *Diseases of the colon and rectum*. 2004 Jul;47(7):1127-35. PubMed PMID: 15164253. Epub 2004/05/28. eng.
104. Lepisto A, Sarna S, Tiitinen A, Jarvinen HJ. Female fertility and childbirth after ileal pouch-anal anastomosis for ulcerative colitis. *The British journal of surgery*. 2007 Apr;94(4):478-82. PubMed PMID: 17310506. Epub 2007/02/21. eng.