

ANTÔNIO BRAGA¹

SAMANTHA ANTUNES²

LUCIANO MARCOLINO³

VALÉRIA MORAES⁴

LUCIANA DE BARROS DUARTE⁵

ANDRÉ ACCETTA⁶

ROSILENE ALVES TEIXEIRA LEAL⁷

Doença inflamatória intestinal – Doença de Crohn e gravidez: relato de caso

*Inflammatory bowel disease – Crohn's disease and pregnancy:
case report*

Relato de caso

Palavras-chave

Doença de Crohn
Gravidez
Prognóstico
Terapêutica

Keywords

Crohn Disease
Pregnancy
Prognosis
Therapeutics

Resumo

A Doença de Crohn, uma forma de doença inflamatória intestinal, é frequente em mulheres em idade reprodutiva. Seu acompanhamento requer maior atenção durante a gravidez. Apresentamos caso de doença de Crohn refratária em paciente grávida que evoluiu com ileocolectomia no puerpério. Foi revista a literatura sobre doença de Crohn na gravidez, incluindo aconselhamento das pacientes e investigação de doença ativa, além de sintetizados os dados existentes sobre a segurança dos medicamentos usados para tratá-la durante a gravidez e amamentação.

Abstract

The Crohn's disease, a form of inflammatory bowel disease, is frequent in women of childbearing age. Its management requires greater attention during pregnancy. We report a case of refractory Crohn's disease in a pregnant patient that evolved to ileocolectomy at puerperium. The literature regarding pregnant patients with Crohn's disease was reviewed, including counseling of patients and investigation of active disease, and the existing data was summarized on the safety of medications used to treat Crohn's disease in pregnancy and breastfeeding.

Correspondência:

Antônio Braga
Hospital Universitário Antônio Pedro da Universidade Federal
Fluminense
Rua Marques da Paraná, 303 – Centro
CEP: 24033-900 – Niterói (RJ), Brasil

Recebido

21/03/2011

Aceito com modificações

20/04/2011

¹Professor Adjunto de Obstetrícia da Universidade Federal Fluminense – UFF – Niterói (RJ), Brasil; Consultor Assistente de Obstetrícia da 33ª Enfermaria (Maternidade) da Santa Casa da Misericórdia do Rio de Janeiro – Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

²Médica Residente de Ginecologia e Obstetrícia do Hospital Universitário Antônio Pedro da Universidade Federal Fluminense – UFF – Niterói (RJ), Brasil.

³Chefe do Serviço de Obstetrícia do Hospital Universitário Antônio Pedro da Universidade Federal Fluminense – UFF – Niterói (RJ), Brasil.

⁴Médica Assistente do Serviço de Obstetrícia do Hospital Universitário Antônio Pedro da Universidade Federal Fluminense – UFF – Niterói (RJ), Brasil.

⁵Professora Adjunta de Obstetrícia da Universidade Federal Fluminense – UFF – Niterói (RJ), Brasil.

⁶Professor Assistente de Cirurgia Geral da Faculdade de Medicina da Universidade Federal Fluminense – UFF – Niterói (RJ), Brasil.

⁷Médica Residente de Patologia do Hospital Universitário Antônio Pedro da Universidade Federal Fluminense – UFF – Niterói (RJ), Brasil.

Conflitos de interesse: não há

Introdução

Doença inflamatória intestinal (DII) é uma afecção que acomete mulheres predominantemente durante o período reprodutivo, notadamente entre 15 e 35 anos de idade. Trata-se de processo inflamatório crônico e idiopático, cujas formas clínicas mais importantes são a doença de Crohn (DC) e a colite ulcerativa (CU)^{1,2}.

A prevalência da DC nos países desenvolvidos situa-se entre 5-50/100.000, acometendo discretamente mais homens que mulheres (risco relativo – RR: 1,1-1,8;1,0), tabagistas, usuárias de contracepção hormonal (RR: 1,9), habitantes de áreas urbanas e com maior poder aquisitivo. Além disso, representa herança familiar (acentuado componente genético: taxa de concordância para DC em gêmeos monozigóticos de 67%) e afeta mais a etnia judaica (notadamente asquenazes)¹⁻⁴. A despeito de estudos das décadas de 1970-1980, observa-se 42-66% de infertilidade nas mulheres com DC, mercê de processo inflamatório envolvendo a tuba uterina-ovários, dispareunia nos casos de afecção perianal e por aderências pélvicas consequentes às sequelas inflamatórias ou cirurgias prévias⁵⁻⁷. Investigações populacionais posteriores encontraram taxas de infertilidades de 5-14%, similares às da população em geral^{1,3}.

Assim, estima-se que 25% das mulheres com DC engravidem após o diagnóstico da doença^{2,5}. Contudo, estas pacientes temem pelos possíveis efeitos teratogênicos dos medicamentos utilizados em seu tratamento, ainda que ignorem muitas vezes as repercussões ominosas da exacerbação da DC na gestação e no puerpério^{8,9}. Todavia, não são apenas as pacientes que ignoram a história natural da DC na gravidez, carecendo a literatura de estudos sobre o tema. Ilustra essa situação a ausência de protocolos do Colégio Americano de Ginecologia e Obstetrícia (ACOG), Colégio Real de Ginecologia e Obstetrícia (RCOG) e da Sociedade de Obstetrícia e Ginecologia do Canadá (SOGC) para o seguimento de pacientes com DC e gravidez².

O objetivo deste artigo, além de apresentar caso de paciente com DC e gravidez, é descrever a história natural da DC no ciclo grávido-puerperal bem como a influência da DC na gestação (prognóstico) e as repercussões da prenhez na DC (recidiva ou agravamento da doença), salientando os pormenores da assistência obstétrica a elas destinada, bem como a terapêutica da DC adequada à gestação e aleitamento, ponderado o binômio materno-perinatal.

Relato de caso

Todas as informações apresentadas neste relato, assim como sua iconografia foram obtidas após consentimento informado e assinado da paciente, seguindo as orientações do Código de Ética Médica do Conselho Federal de

Medicina do Brasil (2009) e observando os princípios éticos para pesquisa médica envolvendo indivíduos humanos compilados na Declaração de Helsinki (1964) e corrigida pela 52ª Assembleia Geral da Associação Médica Mundial em Edimburgo (2000).

Paciente com 36 anos, II gravidezes prévias e um parto vaginal anterior (II G I P) veio encaminhada ao Hospital Universitário Antonio Pedro da Universidade Federal Fluminense (HUAP-UFF), unidade materno-infantil terciária, com história de DC íleo-colônica, diagnosticada por colonoscopia-histopatologia há seis anos e tratamento irregular com Sulfasalazina devido a efeitos colaterais (náuseas, vômitos, cefaleia e epigastralgia). Pelo uso irregular da medicação, nunca obteve remissão da doença, cursando com DC ativa (episódios frequentes de diarreia, dor abdominal crônica, inapetência alimentar e perda de peso) por ocasião da concepção.

Ao iniciar pré-natal no HUAP-UFF, começou tratamento para DC com Mesalazina 800 mg 8/8h e Prednisona 20 mg/dia. A despeito da medicação, manteve-se com dores abdominais, notadamente em fossa ilíaca direita e diarreia – caracterizando doença ativa durante toda a gravidez.

Com 37 semanas e 5 dias de gestação pela 1ª ultrasonografia de 8 semanas, fundo-de-útero de 32 cm, a paciente evoluiu para trabalho de parto, culminando em parto vaginal sem episiotomia e recém-nascido único, vivo, pesando 2.270 g (baixo peso e pequeno para a idade gestacional). A placenta foi enviada à histopatologia, sendo classificada como de baixo peso para a idade gestacional, compatível com terceiro trimestre, exibindo imaturidade vilosa, cordão umbilical de aspecto habitual, membranas livres e sem alterações. As vilosidades coriônicas da placenta exibiam discreto edema, múltiplas áreas de infartos, corangiose, necrose fibrinoide, intervilosites, nós sinciciais focais e endarterite com hipóxia crônica.

No segundo dia de puerpério, iniciou quadro de dor e distensão abdominal associado a náuseas e parada de eliminação de gases e fezes. Suspeitou-se de obstrução intestinal alta, mas foi adotado tratamento conservador, com introdução de sonda nasogástrica (drenagem de 500 mL, em 24 horas, de secreção esverdeada). Foi iniciado tratamento antibiótico com Ciprofloxacina (400 mg EV 12/12h) e Metronidazol (500 mg EV 8/8h).

A paciente registrou piora clínica, astenia, apresentando-se hipocorada, desidratada, com dificuldade de mobilização no leito, vômitos, taquipneia em ar ambiente (com melhora à macronebulização com oxigênio), taquicardia, murmúrio vesicular diminuído nos dois terços inferiores de ambos os pulmões, dor abdominal importante, com defesa peritoneal, ausência de peristalse, anasarca por hipoalbuminemia (Albumina 1 g/dL, valor de referências (VR): 3,5-5,5 g/dL), anemia (Hematócrito 24%.

Hemoglobina 7,8 g/dL), discrasia sanguínea (tempo de ativação de Protrombina: 15,4'; VR: 11'-14,6'. Tempo de Tromboplastina parcial ativado: 1,47'; VR: 0,9'-1,2'. Índice internacional normalizado: 4,18; VR: 1), leucocitose com desvio à esquerda (Leucócitos: 10.800 mm³. Bastões: 21%). O exame pélvico revelou útero discretamente aumentado e amolecido, mas com lóquios fisiológicos. Ultrassonografia transvaginal exibiu miométrio discretamente heterogêneo, sem alterações endometriais. A radiografia de tórax mostrou derrame pleural bilateral, poupando apenas os ápices pulmonares. A de abdome exibiu distensão das alças intestinais, notadamente no segmento delgado, acompanhado por níveis hidroaéreos (Figura 1). À tomografia computadorizada de abdome-pelve foi diagnosticada volumosa coleção pélvica, presença de gás fora da alça, porém sugestiva de estar dentro da coleção e densificação da gordura pericólica em topografia ileocecal, suspeitando-se de fístula (Figura 2).

Devido à peritonite difusa e abscesso abdominal, a paciente foi submetida à laparotomia exploradora. No ato cirúrgico, encontraram-se múltiplas aderências entre alças intestinais, que foram desfeitas, abundante quantidade de secreção purulenta (enviada para cultura) e bloco de alças envolvendo desde íleo terminal até cólon transverso, onde havia perfuração. A paciente foi submetida à omentectomia, ileocelectomia direita até metade do

cólon transverso e ileostomia. As peças cirúrgicas foram enviadas à anatomia-patológica.

A cultura do material purulento abdominal revelou *Staphylococcus aureus* resistente à Metilina, porém sensível à Vancomicina. A histopatologia intestinal encontrou íleo exibindo aspecto diverso, apresentando ulceração, trajeto fistuloso (Figura 3) em área ao lado de metaplasia pilórica multifocal, além de fibrose transmural, compatível com DC ativa (Figura 4). Sobressai também serosite fibrino-purulenta com reação gigante-histiocitária tipo corpo estranho (granulomas "alimentares"), condizente com perfuração prévia (fistulas). A válvula íleocecal exibia lipoma submucoso. O cólon mostrava congestão e edema do córion. O apêndice cecal apresenta serosite e fibrose submucosa.

No pós-operatório, a paciente foi transferida para o Centro de Terapia Intensiva, onde evoluiu com insuficiência cardíaca congestiva, sepse e apneia com cianose

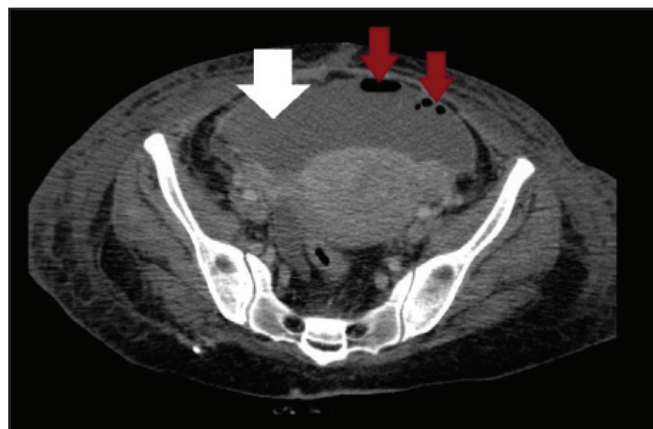


Figura 2 - Tomografia computadorizada de abdome-pelve mostrando volumosa coleção pélvica (seta branca), presença de gás fora da alça (setas vermelhas), porém sugestiva de estar dentro da coleção e densificação da gordura pericólica em topografia ileocecal, suspeitando-se de fístula.

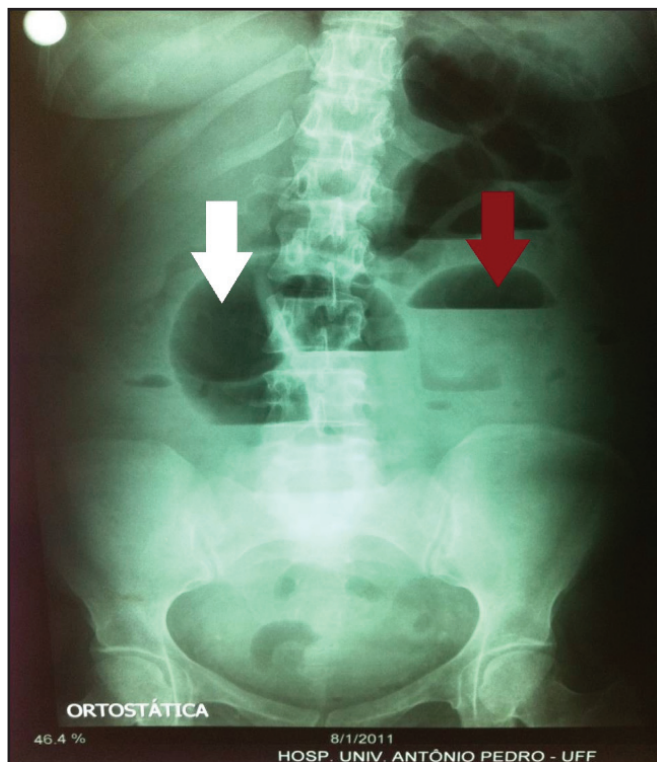


Figura 1 - Radiografia de abdome exibindo distensão das alças abdominais, notadamente intestino delgado (seta branca), acompanhado por níveis hidroaéreos (seta vermelha), sugerindo obstrução intestinal.

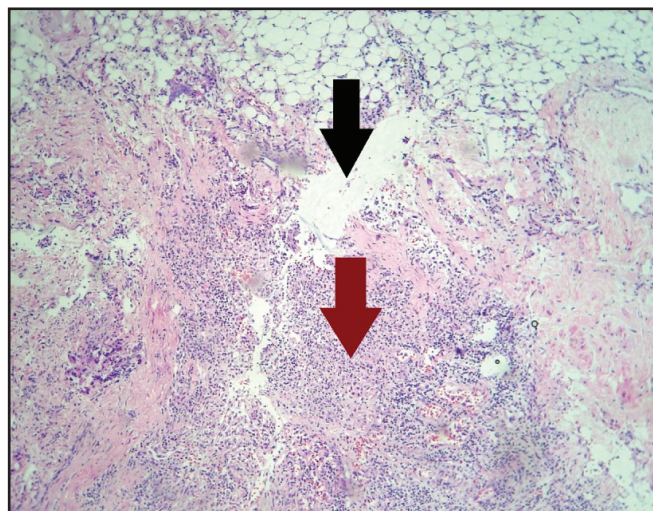


Figura 3 - Área fistulosa em íleo terminal (seta preta) com ainda intenso processo inflamatório com infiltrado neutrofílico na camada epitelial (seta vermelha).

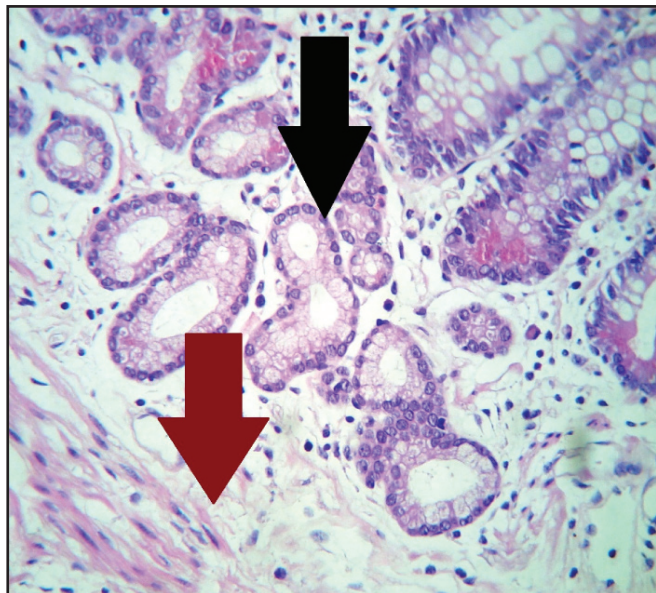


Figura 4 - Área de metaplasia pilórica em íleo terminal (seta preta) com fibrose (seta vermelha) compatível com Doença de Crohn.

central, requerendo intubação endotraqueal e ventilação mecânica (com extubação em menos de 24 horas). Foi suspensa a Ciprofloxacina e adicionadas Vancomicina (1g EV 12/12h) e Cefepime (2g EV 12/12h). Foi ainda realizado hemotransfusão de quatro unidades de concentrado de hemácias, seis unidades de plasma fresco congelado e albumina venosa. Houve melhora clínica, com redução do derrame pleural (sem necessidade de drenagem cirúrgica do tórax), e normalização dos parâmetros laboratoriais. Durante toda a internação hospitalar, foi mantido tratamento para DC (Mesalazina e Prednisona).

Por ocasião da alta, após 60 dias de permanência hospitalar, a paciente permaneceu ileostomizada, com hematócrito de 32,4%, hemoglobina 10,3 g/dL, leucócitos de 5.800 mm³, bastões 10% e albumina de 1,3 g/dL. Manteve queixa de dor muscular na perna esquerda, iniciada com a melhora clínica, diagnosticada como miopatia subaguda pelo uso crônico de corticoide. Recebeu ainda orientações contraceptivas que contemplaram métodos de barreira em detrimento aos hormonais.

Discussão

O processo inflamatório da DC evolui, pelo geral, segundo dois padrões de doença: um fibro-estenótico-obstrutivo e outro penetrante-fistuloso. O local de acometimento intestinal mais comum é o íleo terminal, à semelhança de nossa paciente. A sintomatologia nesses casos manifesta-se com história de dor crônica tipo cólica, no quadrante inferior direito do abdome, que precede e é aliviada pela defecação, geralmente diarreica. Frequentemente há perda ponderal, 10 a 20% do peso corporal, que se desenvolve em

decorrência da diarreia, anorexia e do medo de alimentar-se. O processo inflamatório intestinal promove aderências mesentéricas, edema, espessamento e fibrose da parede intestinal. Ao longo dos anos, a ileocolite promove estreitamento fibroestenótico, com adelgaçamento intestinal e formação de microperfurações e fístulas. O diagnóstico da DC geralmente é feito mediante colonoscopia, que, pelo geral, encontra preservação retal, com acometimento intestinal transmural segmentar salpicado em áreas de tecido normal, apresentado como ulcerações aftosas com aparência de “pedras de calçamento”¹⁰.

Ainda que os dados da literatura sejam conflitantes, parece que a DII em remissão, pelo geral, e a DC em particular não tumultuam o curso da gravidez e o prognóstico perinatal^{1-3,11,12}. Todavia, se é indene a DC remida, sua forma ativa, por ocasião da concepção, empiora o prognóstico da gravidez, aumentando o risco de internação hospitalar durante a gestação (RR: 3), o tromboembolismo venoso (RR: 7), a desnutrição calórico-proteica materna (RR: 20) e os índices de hemotransfusão (RR: 4)³. Os resultados perinatais também são onerados com incidência maior de morte fetal (RR: 7), parto prematuro (RR: 3), restrição de crescimento intrauterino (RR: 4-6) e conceitos de baixo peso ao nascer (RR: 2-9), porém sem risco de malformações^{5,12-15}. É de salientar-se que esses resultados ominosos devem-se à atividade da doença e sua gravidade, mais do que aos medicamentos habitualmente usados para tratar a DC na gravidez. O adágio “healthy mom, healthy baby” (mãe saudável, bebê saudável) encaixa-se perfeitamente à DC e à gravidez. Nossa paciente, ainda que não tenha evoluído com parto prematuro, gerou conceito com crescimento intrauterino restrito e baixo peso ao nascer. A causa relaciona-se ao processo inflamatório sistêmico da DC e à desnutrição materna, consequente de sua doença¹⁵. Os resultados, além de contemplar o esperado pela literatura^{5,13,14}, encontram-se fortemente associados aos achados histopatológicos da placenta, compatíveis com o modelo de crescimento fetal restritivo.

Não apenas a DC pode modificar o curso normal da gestação, como também a gravidez pode alterar a história natural da DC. Parece que a gravidez diminui a incidência de recidiva durante os próximos 12 meses após o parto, a necessidade de cirurgias intestinais e o intervalo entre elas, quando se compara com nulíparas com DC, o que é atribuído às modulações hormonais sobre o sistema imune materno⁵. Mas se engravidar trará benefícios a essa paciente, existiria momento melhor para fazê-lo? Quando a concepção ocorre durante o período de remissão da DC, cerca de um terço das pacientes vai evoluir com recidiva da doença, o que não difere de mulheres não grávidas em um período de nove meses⁵. Nos casos em que a prenhez ocorre durante a fase ativa da doença, dois terços mantêm a atividade persistente e, destes, dois terços evoluem

com importante deterioração clínica, principalmente nas grávidas tabagistas¹⁶, notadamente no primeiro e terceiro trimestres e no puerpério precoce^{5,16-18}. Ainda assim, a interrupção eletiva da gravidez (abortamento seletivo) não melhora o prognóstico das pacientes com DC ativa grave e não tem lugar na terapêutica dessa doença¹⁹. Dessa forma, as pacientes com DC devem ser firmemente aconselhadas a somente engravidar no curso da remissão da doença. Como ignorou essas orientações, nossa paciente evoluiu com gestação de alto risco obstétrico e perinatal, mantendo-se sintomática durante toda a gravidez e cursando com evolução nefasta no puerpério precoce. Sabe-se que 25% dos casos de recrudescência da DC ocorrem no puerpério, possivelmente pela diminuição dos esteroides endógenos placentários, elevação da prolactina, que possui efeito pró-inflamatório, bem como o aumento de citocinas Th1 pró-inflamatórias (interleucina-12, fator de necrose tumoral- α , interferon- γ), inibidas pelos elevados níveis de estrogênio da gravidez^{4,20,21}.

A atividade da DC e sua gravidade devem ser avaliadas à luz da gravidez. Durante as consultas do pré-natal, é preciso que façam parte da anamnese dessas pacientes, além do habitual, o número de evacuações, incluindo os episódios noturnos, a presença de muco ou sangue nas fezes e sua consistência. O exame físico deve sempre contemplar a temperatura e a esfigmometria. Em caso de diarreia, deve ser realizada coprocultura a fim de prover diagnóstico diferencial com colites infecciosas (parasitárias ou bacterianas, envolvendo agentes como *Salmonella*, *Shigella*, *Campylobacter*, *Yersinia* ou *Clostridium difficile*). Não espelham a atividade da doença a avaliação hematimétrica e a dosagem de albumina sérica, devido à hemodiluição fisiológica da gravidez. Da mesma forma, a velocidade de hemossedimentação eritrocitária encontra-se elevada na prenhez, sendo útil a monitorização da proteína C-reativa para avaliar a atividade da DC²¹. Os exames que emitem radiação devem ser evitados durante a gravidez, exceto nos casos de suspeita de obstrução intestinal, perfuração ou megacólon tóxico. Nesses casos, deve-se optar por técnicas que gerem menos radiação ionizante (exposição a menos de 5 rads não se mostrou nociva à gestação ou ao feto): RX de abdome (ideal para avaliar as áreas de acometimento da DC, edema da mucosa e dilatação das alças intestinais) em detrimento à tomografia computadorizada ou enema baritado. Sempre que possível, dá-se preferência à ultrassonografia, principalmente quando se deseja avaliar abscesso peritoneal ou mesmo a espessura da parede intestinal. Também é segura a ressonância nuclear magnética, indicada nos casos de suspeita de lesões da DC no íleo terminal²¹. Eventualmente, a sigmoideocolonosopia é necessária na gravidez para reavaliar casos em que a sintomatologia da DC se modifica ou agrava (notadamente diarreia, hematoquêsia ou quando o exame

físico não encontra relação com a clínica da paciente)²². Ilustra essa assertiva investigação a endoscópica baixa realizada em 17 pacientes grávidas com diagnóstico de DII. Dentre elas, 15 tiveram mudança terapêutica baseada nos achados endoscópicos²³. A despeito do risco de indução de trabalho de parto pretermo, rotura uterina, descolamento prematuro de placenta traumático e compressão fetal causados pela sigmoideocolonosopia, esse procedimento é permitido na gravidez. Ao se utilizar dessa técnica, deve-se obedecer aos seguintes princípios: indicação precisa, postergá-la para o puerpério sempre que possível, evitando-se notadamente de realizá-la no primeiro trimestre e iniciar sempre com técnicas menos invasivas (sigmoideoscopia antes da colonoscopia). Recomenda-se monitorização eletrônica fetal quando a colonoscopia for realizada no terceiro trimestre a fim de certificar-se do bem-estar fetal²⁴.

A via de parto nas pacientes com DC deverá ser decisão obstétrica nos casos de doença remida ou sob discreta atividade, ainda que essas pacientes apresentem o dobro de risco de evoluir para cesariana, muitas vezes por avaliação médica equivocada^{1,5,25}. Permite-se parto vaginal mesmo nas pacientes colostomizadas ou ileostomizadas, mesmo que esses casos frequentemente evoluam para cesariana. Reserva-se a episiotomia para indicações precisas, pelo risco imane de envolvimento perianal (fístulas notadamente), ainda assim, é preferida ante a laceração alargada (principalmente de III e IV graus)^{1,26,27}. Mesmo pacientes sem lesão perianal, após parto vaginal com episiotomia ou extensa laceração perineal, podem desenvolver doença perianal. Todavia, e pelo observar-se o aparecimento de doença perianal mesmo entre as cesariadas, recomenda-se a via vaginal entre as grávidas com DC². A operação cesariana está indicada apenas nos casos em que houver doença ativa com comprometimento perianal, o que ocorre em cerca de 30% das pacientes com DC, ainda que a tomotomia não previna recrudescência perianal^{1,27}. Além disso, os casos de anastomose íleo-anal com reservatório ileal também contemplam via de parto alta pelo risco aumentado de lesão ao esfíncter anal, assertiva de fraca evidência científica.

O tratamento medicamentoso da DC na gravidez é causa de grande temor e ansiedade entre as pacientes e seus médicos^{1,2,8}. Todavia, grande parte das drogas habitualmente utilizadas no tratamento da DII não está associada a reações adversas no binômio materno-fetal; ao revés, promove o controle da DC, o que melhora o prognóstico perinatal. Ainda assim, cautelosa avaliação prescritiva deve-se ter na gestação, cujos critérios de segurança seguem a agência reguladora de medicamentos e alimentos dos Estados Unidos (FDA) e contempla as seguintes categorias de medicamentos: A (ensaios controlados em humanos não demonstraram risco fetal), B

(ensaios em animais indicaram ausência de riscos fetais, mas não há estudos controlados em humanos), C (ensaios em animais mostraram efeitos adversos, mas não há estudos controlados em humanos), D (evidência de risco fetal em humanos, mas benefícios podem sobrepor-se aos riscos) e X (evidência de riscos fetais que não justificam quaisquer benefícios)²⁸.

Dentre as opções terapêuticas, podem ser utilizados os derivados do ácido-5-aminosalicílico, que incluem Sulfasalazina, Mesalazina, Balsalazida e Olsalazina. São medicamentos receitados para manter a remissão da DC ou tentar induzi-la. Todos os dessa classe pertencem à categoria B da FDA, à exceção da Olsalazina (categoria C). O uso da Sulfasalazina e da Mesalazina também é seguro durante o aleitamento^{1,2,8}.

Os antibióticos devem ser utilizados na primeira linha de tratamento da DC quando há envolvimento perianal. Como a fluoroquinolona Ciprofloxacina é categoria C do FDA (promove anomalias músculo-esqueléticas em modelos animais, sem mais correlações em humanos), dá-se preferência na gravidez, principalmente após o primeiro trimestre, ao Metronidazol⁵. Pelo ser excretado no leite materno, a Academia Americana de Pediatria recomenda que após uma única dose de Metronidazol a amamentação seja suspensa por 12-24 horas, contraindicando o aleitamento nos casos de tratamento continuado¹.

Os corticosteroides, aqui incluídas a Prednisona (mais recomendável), Prednisolona, Dexametasona e a Budesonida (droga mais nova e que apresenta menos estudos de segurança na gravidez e aleitamento), estão indicados nos casos de DC com atividade moderada a grave. A despeito de lesarem a membrana placentária, os riscos fetais são pequenos (lábio leporino e fenda palatina em estudos animais, sem expressão em humanos), mesmo se utilizados no primeiro trimestre¹.

Os imunomoduladores configuram-se com a classe mais controversa de medicamentos para tratar DC na gravidez. Ciclosporina é alternativa para casos de DII refratária à corticoterapia e resistente a outras medicações, configurando-se última linha antes da colectomia, cirurgia que apresenta mais risco materno-perinatal que o uso da Ciclosporina (FDA classe C). Ainda assim, é medicamento contraindicado no aleitamento por causas de imunossupressão neonatal¹. Tacrolimus (FDA classe C, associado à prematuridade e hipercalcemia perinatal) é imunossupressor com indicação e mecanismo de ação semelhante à Ciclosporina. Também contraindicado no aleitamento por sua elevada concentração no leite materno¹. A 6-Mercaptopurina e seu derivado imidazólico Azatioprina, categoria D do FDA (anomalias esqueléticas, urogenitais e fenda palatina em modelos animais; em humanos foram relatados casos de malformações, não confirmados por outros estudos), podem ser utilizados

na DC refratária à corticoterapia ou nos casos graves sem resposta a outros medicamentos. Não é clara a associação teratogênica da 6-Mercaptopurina e Azatioprina, uma vez que o feto não possui a enzima hepática inosinato pirofosforilase, encarregada de converter esses fármacos em seus metabólitos ativos. Se a paciente encontra-se compensada com 6-Mercaptopurina ou Azatioprina e esse tratamento tornar-se essencial para mantê-la em remissão, deve-se ponderar a continuidade terapêutica mesmo na gravidez. Com relação ao aleitamento, a despeito de relatos clínicos mostrarem segurança, não é, via de regra, recomendado; se permitido, diferir a mamada em 4 horas da administração do medicamento^{1,2,8}. Metotrexate (classe X do FDA) é alternativa à Azatioprina / 6-Mercaptopurina, contraindicada na gravidez e no aleitamento por causar embriopatias graves (diminuição da ossificação da calota craniana, implantação baixa das orelhas, micrognatia, anomalias em membros, retardo mental). Mulheres em terapia com Metotrexate devem engravidar apenas após seis meses de descontinuar esse tratamento. As que engravidarem na vigência desse teratogêno devem receber altas doses de ácido fólico a fim de minimizar os danos fetais¹. A Talidomida (FDA classe X), por sua ação antifator de necrose tumoral, tem sido utilizada no tratamento da DC grave e refratária a outros medicamentos. Por apresentar extensa ação teratogênica (focomelia, anomalias no sistema nervoso central, respiratório, gastrointestinal e geniturinário, com 40% de mortalidade neonatal), é medicação contraindicada durante a gestação e o aleitamento. Mulheres sob essa terapia devem utilizar dois métodos contraceptivos e só engravidar após um mês descontinuado o tratamento¹.

Recentemente, terapia com imunomoduladores tem sido utilizada no tratamento da DII / DC ativa e grave. Infliximabe (FDA classe B) é um anticorpo monoclonal que inibe o fator de necrose tumoral alfa, citocina pró-inflamatória. Ainda que implicações a longo prazo da exposição do Infliximabe intraútero ainda estejam por ser avaliadas (notadamente sobre o sistema imune infantil), não foi observado nenhum efeito deletério da medicação durante a gestação ou aleitamento. O mesmo pode-se dizer do Adalimumabe (FDA classe B). Nos dois casos, deve-se ter cuidado na administração de vacinas de vírus vivo atenuado (por exemplo, vacina contra Rotavírus, feita aos dois meses de vida), pois esses imunossupressores podem precipitar o desenvolvimento da doença a ser evitada com a vacina¹. Os Quadros 1 e 2 resumem a segurança dos fármacos usados no tratamento da DC na gravidez e durante o aleitamento.

Medicamentos de suporte, a fim de aliviar a sintomatologia das pacientes com DC ativa, também merecem citação: antieméticos (Metoclopramida, Vitamina B6, Ondansetrona, todos FDA classe B), analgésicos (Codeína – FDA classe C, Dipirona – FDA classe X, a despeito das

Quadro 1 - Classe dos medicamentos para tratamento da Doença de Crohn na gravidez

Classe FDA*	Medicamentos
B**	derivados do ácido-5-aminosalicilato (sulfasalazina, mesalamina, balsalazida), metronidazol, infliximabe, adalimumabe
C***	derivado do ácido-5-aminosalicilato (olsalazina), fluoroquinolonas, ciclosporina, tacrolimus, corticosteroides
D****	azatioprina, 6-mercaptopurina
X*****	metotrexate, talidomida

*FDA: Food and Drug Administration; **Classe FDA B: ensaios em animais indicaram ausência de riscos fetais, mas não há estudos controlados em humanos;

Classe FDA C: ensaios em animais mostraram efeitos adversos, mas não há estudos controlados em humanos; *Classe FDA D: evidência de risco fetal em humanos, mas benefícios podem sobrepor-se aos riscos; *****Classe FDA X: evidência de riscos fetais que não justificam quaisquer benefícios.

Quadro 2 - Segurança dos medicamentos para tratamento da Doença de Crohn durante o aleitamento

Seguros	Dados limitados, mas potencialmente tóxicos	Contraindicados
sulfasalazina, mesalazina corticosteroides	metronidazol, fluoroquinolonas, azatioprina, 6-mercaptopurina, infliximabe, adalimumabe	metotrexate, talidomida ciclosporina, tacrolimus

restrições americanas, é amplamente utilizada no Brasil, sem resultados desfavoráveis) e antidiarreicos (Colestiramina e Loperamida, ambos FDA classe B). Salienta-se que, ao contrário das diarreias infecciosas, o uso de Loperamida é muito benéfico nas pacientes com DC⁵.

Poucos são os relatos de cirurgia intestinal no ciclo grávido-puerperal por DC, uma vez que apenas 2% das pacientes serão operadas por complicações dessa doença^{18,25,29}. Acreditava-se que as alterações hormonais da prenhez diminuíssem o processo inflamatório, a formação de estenose intestinal e de magacolon tóxico na DC, ambos a determinar obstrução intestinal – causa mor de abdome agudo e cirurgia de emergência nessas pacientes (além de perfuração intestinal, abscesso peritoneal e hemorragia), o que foi derogado em estudos posteriores^{5,30}. Em uma série de 85 gravidezes ocorridas sob a égide da DC, foram consignadas 6 cirurgias de emergência, das quais 4 por obstrução intestinal aguda e 2 drenagens de abscesso perianal³¹. Felizmente, o quadro de abdome agudo em nossa paciente ocorreu no puerpério, uma vez que a cirurgia na vigência da gravidez desfavorece o prognóstico perinatal²⁵. Sabe-se que nos casos em que cirurgia intestinal é feita nas pacientes com DC e gravidez, os índices de abortamento e morte fetal intraútero chegam a 18-40%⁵. Optou-se pela ileostomia temporária, pois a anastomose enteroentérica primária na presença de DC ativa e peritonite está associada ao aumento da morbidade e mortalidade

pós-operatória³². Em se realizando anastomose primária, embora controverso, recomenda-se ileostomia protetora³². O futuro reprodutivo das pacientes com DC deve contemplar não apenas o melhor momento para engravidar, como também alternativas seguras de contracepção. Ainda que não haja nenhuma recomendação específica no Critério de elegibilidade médica para uso de contraceptivos, formulado pela Organização Mundial da Saúde³³, e considerando o maior risco trombotogênico em que as pacientes com DC têm na fase ativa da doença ou nas apresentações extensas-graves (que poderia ser agravado pelo estrogênio)³⁴, além de fenômenos disabsortivos comuns à DC associados à diarreia e cirurgia intestinal – principalmente ileocolectomia, uma vez que os hormônios da pílula são absorvidos principalmente no intestino delgado (que poderia diminuir a eficácia do método) –, não recomendamos à nossa paciente método contraceptivo hormonal combinado. Apesar disso, parece que os métodos aumentariam o risco de recidiva da DC, ainda que os resultados não fossem estatisticamente significativos (recidiva em 57% de pacientes com DC em remissão, mas usuária de pílulas combinadas versus 36% no grupo de não usuárias de pílulas)^{35,36}. Também não recomendamos contracepção com progesterona injetável trimestral, uma vez que há modificações, ainda que reversíveis, na densidade mineral óssea das usuárias desse método, o que poderia agravar a maior incidência já esperada de osteoporose nas pacientes com DII pela absorção deficiente de cálcio e o uso crônico de esteroides³⁷. Embora não contraindiquemos o uso de dispositivos intrauterinos nas portadoras de DII³⁶, nossa paciente e seu parceiro optaram por método de barreira (condom masculino).

Desejando nova gravidez, será importante não apenas considerar a remissão da DC, como também seguir algumas recomendações pré-concepcionais. As que fumam, devem abster-se desse vício, pois, ademais de aumentar o risco de placenta prévia, descolamento prematuro de placenta, rotura prematura de membranas, parto prematuro e restrição de crescimento intrauterino, pioram o prognóstico das grávidas com DC^{16,21}. A despeito de ser recomendação universal a suplementação de ácido fólico pré-concepcional até 12 semanas de gestação, pelo ter as pacientes com DII / DC deficiência na absorção dessa vitamina ou ainda por usarem medicamentos que interferem em seu metabolismo (como a Sulfasalazina), devem ingerir 5 mg de ácido fólico por dia, dose maior do que a habitualmente prescrita²¹. Salienta-se ainda que as pacientes sob tratamento com esteroides devem ser encorajadas a ingerir suplementos com cálcio e vitamina D, não apenas para prevenir a perda de massa óssea, mas também para garantir esses elementos fundamentais à formação do arcabouço ósseo fetal²¹. Suplementação férrea será benéfica à conta da elevada prevalência da

anemia nas pacientes com DC, que tende a se acentuar na gravidez. É fundamental prover suporte nutricional a fim de garantir o ganho ponderal entre 11-16 Kg durante a gestação, considerando nutrição parenteral total para os casos mais graves^{22,38}.

Por fim, DC e gravidez é ocorrência que demanda atenção especializada, complexa, multiprofissional, envolvendo obstetras, gastroenterologistas, cirurgiões, patologistas, radiologistas e nutricionistas a fim de garantir gestação normal e prole hígida.

Referências

1. Mahadevan U. Pregnancy and inflammatory bowel disease. *Med Clin North Am.* 2010;94(1):53-73.
2. Smink M, Lotgering FK, Albers L, de Jong DJ. Effect of childbirth on the course of Crohn's disease; results from a retrospective cohort study in the Netherlands. *BMC Gastroenterol.* 2011;11:6.
3. Nguyen GC, Boudreau H, Harris ML, Maxwell CV. Outcomes of obstetric hospitalizations among women with inflammatory bowel disease in the United States. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2009;7(3):329-34.
4. Dubinsky M, Abraham B, Mahadevan U. Management of the pregnant IBD patient. *Inflamm Bowel Dis.* 2008;14(12):1736-50.
5. Caprilli R, Gassull MA, Escher JC, Moser G, Munkholm P, Forbes A, et al. European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: special situation. *Gut.* 2006;55 Suppl 1:i36-58.
6. Fielding JF, Cooke WT. Pregnancy and Crohn's disease. *Br Med J.* 1970;2(5701):76-7.
7. Fielding JF. Pregnancy and inflammatory bowel disease. *Ir J Med Sci.* 1982;151(1):194-202.
8. Mountfield RE, Prosser R, Bampton P, Muller K, Andrews JM. Pregnancy and IBD treatment: this challenging interplay from a patients' perspective. *J Crohns Colitis.* 2010;4(2):176-82.
9. Marri SR, Ahn C, Buchman AL. Voluntary childlessness is increased in women with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2007;13(5):591-9.
10. Friedman S, Blumberg RS. In: Kasper DL, Braunwald E, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, editors. *Harrison's principles of internal medicine.* 17th ed. New York: McGraw Hill; 2008. p. 1886-98.
11. Kastrinos F. Maybe a baby? Revisiting the effect of IBD on conception, pregnancy, and newborn outcomes. *Inflamm Bowel Dis.* 2009;15(3):475-7.
12. Raatikainen K, Mustonen J, Pajala MO, Heikkinen M, Heinonen S. The effects of pre- and post-pregnancy inflammatory bowel disease diagnosis on birth outcomes. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011;33(3):333-9.
13. Reddy D, Murphy SJ, Kane SV, Present DH, Kornbluth AA. Relapses of inflammatory bowel disease during pregnancy: in-hospital management and birth outcomes. *Am J Gastroenterol.* 2008;103(5):1203-9.
14. Hou JK, Mahadevan U. A 24-year-old pregnant woman with inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2009;7(9):944-7.
15. Stephansson O, Larsson H, Pedersen L, Kieler H, Granath F, Ludvigsson JF, et al. Crohn's disease is a risk factor for preterm birth. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2010;8(6):509-15.
16. Agret F, Cosnes J, Hassani Z, Gornet JM, Gendre JP, Lémann M, et al. Impact of pregnancy on the clinical activity of Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2005;21(5):509-13.
17. Alstead EM. Inflammatory bowel disease in pregnancy. *Postgrad Med J.* 2002;78(915):23-6.
18. Czymek R, Limmer S, Kleemann M, Hildebrand P, Schmidt A, Jungbluth T, et al. Crohn's disease – a chameleon during pregnancy. *Langenbecks Arch Surg.* 2009;394(3):517-27.
19. Mottet C, Juillerat P, Pittet V, Gonvers JJ, Froehlich F, Vader JP, et al. Pregnancy and breastfeeding in patients with Crohn's disease. *Digestion.* 2007;76(2):149-60.
20. Salem ML. Estrogen, a double-edged sword: modulation of TH1- and TH2-mediated inflammations by differential regulation of TH1/TH2 cytokine production. *Curr Drug Targets Inflamm Allergy.* 2004;3(1):97-104.
21. Habal FM, Ravindran NC. Management of inflammatory bowel disease in the pregnant patient. *World J Gastroenterol.* 2008;14(9):1326-32.
22. Siddiqui U, Proctor DD. Flexible sigmoidoscopy and colonoscopy during pregnancy. *Gastrointest Endosc Clin N Am.* 2006;16(1):59-69.
23. Cappell MS, Colon VJ, Sidhom OA. A study at 10 medical centers of the safety and efficacy of 48 flexible sigmoidoscopies and 8 colonoscopies during pregnancy with follow-up of fetal outcome and with comparison to control groups. *Dig Dis Sci.* 1996;41(12):2353-61.
24. Heetun ZS, Byrnes C, Neary P, O'Morain C. Review article: reproduction in the patient with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2007;26(4):513-33.
25. Ilnyckij A. Surgical treatment of inflammatory bowel diseases and pregnancy. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2007;21(5):819-34.
26. 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. *Am J Gastroenterol.* 1995;90(11):1918-22.
27. Ilnyckij A, Blanchard JF, Rawsthorne P, Bernstein CN. Perianal Crohn's disease and pregnancy: role of the mode of delivery. *Am J Gastroenterol.* 1999;94(11):3274-8.
28. van Gelder MM, van Rooij IA, Miller RK, Zielhuis GA, de Jong-van den Berg LT, Roeleveld N. Teratogenic mechanisms of medical drugs. *Hum Reprod Update.* 2010;16(4):378-94.
29. Goettler CE, Stellato TA. Initial presentation of Crohn's disease in pregnancy: report of a case. *Dis Colon Rectum.* 2003;46(3):406-10.
30. 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. *Am J Gastroenterol.* 2006;101(7):1539-45.

31. Woolfson K, Cohen Z, McLeod RS. Crohn's disease and pregnancy. *Dis Colon Rectum*. 1990;33(10):869-73.
32. Kane S. Inflammatory bowel disease in pregnancy. *Gastroenterol Clin North Am*. 2003;32(1):323-40.
33. World Health Organization [Internet]. Medical eligibility criteria for contraceptive use, 2008 update. Geneva: World Health Organization; 2008 [cited 2011 Mar 12]. <http://whqlibdoc.who.int/hq/2008/WHO_RHR_08.19_eng.pdf>
34. Nguyen GC, Sam J. Rising prevalence of venous thromboembolism and its impact on mortality among hospitalized inflammatory bowel disease patients. *Am J Gastroenterol*. 2008;103(9):2272-80.
35. Wright JP. Factors influencing first relapse in patients with Crohn's disease. *J Clin Gastroenterol*. 1992;15(1):12-6.
36. Zapata LB, Paulen ME, Cansino C, Marchbanks PA, Curtis KM. Contraceptive use among women with inflammatory bowel disease: a systematic review. *Contraception*. 2010;82(1):72-85.
37. Stokkers PC, van Bodegraven AA. Vertebral deformities and inflammatory bowel disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2008;20(9):819-21.
38. Teahon K, Pearson M, Levi AJ, Bjarnason I. Elemental diet in the management of Crohn's disease during pregnancy. *Gut*. 1991;32(9):1079-81.