

# Segurança e riscos do tratamento da doença inflamatória intestinal durante gravidez e aleitamento

José Eugênio Rios Ricci Júnior\*  
Liliana Andrade Chebli\*  
Júlio Maria Fonseca Chebli\*

## RESUMO

Os avanços no tratamento da doença inflamatória intestinal garantiram melhor controle da doença e qualidade de vida para seus pacientes. Como consequência, cada vez mais mulheres portadoras desta enfermidade estão se sentindo seguras para engravidarem. O presente estudo busca demonstrar os possíveis desfechos entre doença inflamatória intestinal e gravidez, assim como a segurança no uso dos principais medicamentos para tratamento desta enfermidade durante a gestação e o aleitamento materno. Após revisão da literatura, observamos que o principal fator determinante de complicações durante a gravidez é a própria atividade inflamatória da doença neste período e não o uso de drogas imunossupressoras. Dentre as drogas mais utilizadas por estas gestantes apenas o metotrexate é formalmente contra-indicado na gravidez e é considerado como categoria X pelo Food and Drug Administration. Excluindo a ciclosporina, o metotrexate e o metronidazol, o aleitamento é recomendado dentre as usuárias das demais medicações, respeitando algumas vezes, o intervalo entre a sua administração e o ato de amamentar.

**Palavras-chave:** Doenças inflamatórias intestinais. Doença de Crohn. Retocolite ulcerativa. Gravidez. Aleitamento materno.

## 1 INTRODUÇÃO

A doença inflamatória intestinal (DII) consiste numa afecção inflamatória crônica acometendo o trato gastrointestinal, englobando principalmente a retocolite ulcerativa (RCU) e a doença de Crohn (DC). A DII apresenta um pico bimodal de distribuição, sendo o primeiro entre 15 e 25 anos de idade e o segundo pico entre 50 e 80 anos (Reddy et al., 2008). Este primeiro pico de incidência, compreende mulheres em idade fértil resultando em gestações que preocupam não só as futuras mães e familiares, mas também os seus médicos (Habal; HUANG, 2012; MOFFATT; BERNSTEIN, 2007).

Um dos principais dilemas consiste no uso de medicações que são potencialmente teratogênicas para o feto, levando muitas vezes a suspensão inapropriada de drogas necessárias para manutenção de remissão da DII (CORREIA et al., 2010a). Apesar de ser considerada gravidez de alto risco, a taxa de complicações de uma gestação de uma paciente portadora de RCU ou DC que estejam sob controle, não difere muito da população em geral (HABAL; RAVINDRAN, 2008; Mahadevan et al., 2011). Os principais fatores de riscos para a gestação são a presença de atividade da doença durante a concepção, assim como sua exar-

cebação durante a gravidez (CORREIA et al., 2010a; SCHNITZLER et al., 2011).

Esta revisão analisa os dados da literatura até a presente data, buscando mostrar para profissionais da área da saúde, em especial clínicos, gastroenterologistas, obstetras e pediatras, os possíveis desfechos entre DII e gravidez, assim como a segurança do uso dos principais medicamentos para tratamento desta enfermidade durante a gestação e o aleitamento materno.

## 2 REVISÃO DE LITERATURA

Para que a gestação da paciente portadora de DII ocorra de forma mais segura, é necessário um acompanhamento conjunto entre seu obstetra e o gastroenterologista. A futura mãe deve estar, idealmente, em remissão da doença desde o momento da concepção. Caso contrário, a atividade da doença tende a persistir ou se agravar no decorrer dos meses em até dois terços das gestantes (BRAGA, et al., 2011; Reddy et al., 2008; STEINLAUF; PRESENT, 2004).

Não são todas as mulheres portadoras de RCU e DC que planejam sua gravidez. Muitas delas acreditam que sua enfermidade reduz a fertilidade e deixam de usar métodos contraceptivos. Em geral, as taxas de infertilidade das mulheres portadoras de DII são

\* Universidade Federal de Juiz de Fora, Hospital Universitário, Departamento de Gastroenterologia - Juiz de Fora, MG. E-mail: zeeugenioricci@hotmail.com

semelhante a da população em geral, variando 5-14%, contrapondo estudos antigos que estimavam taxas entre 32-42% (ALSTEAD, 2001). Entretanto, em algumas situações especiais, como nas pacientes portadoras de RCU submetidas à anastomose com confecção de bolsa íleo-anal, pode haver aumento da infertilidade decorrente de aderências e outros danos aos órgãos reprodutores (MAHADEVAN, 2010; Ording et al., 2002).

A primeira atitude tomada por algumas mulheres com DII que desejam engravidar ou que já se encontram grávidas é suspender, por conta própria, suas medicações utilizadas para o controle da doença (STEINLAUF; PRESENT, 2004). O medo dos efeitos adversos destes medicamentos no desenvolvimento fetal acaba levando a retirada abrupta das drogas, sem o consentimento prévio do gastroenterologista. O mesmo ocorre por parte de médicos não especialistas, que ao serem indagados pelas gestantes sobre os potenciais riscos destes fármacos durante a gestação, acabam suspendendo-os, por temerem possíveis efeitos teratogênicos.

O tratamento das pacientes portadoras de RCU e DC deve seguir as mesmas premissas das não grávidas (FERRERO; RAGNI, 2004). A maioria das medicações utilizadas para a terapêutica da enfermidade é relativamente segura para a gestante e para o feto. O principal fator de risco para uma gestação complicada é a atividade inflamatória da própria doença neste grupo de mulheres (Cornish et al., 2007; Mountfield

et al., 2010). Como consequência desta ativação, há maior associação de taxa de abortos espontâneos, partos prematuros, recém-nascidos de baixo peso ou pequenos para idade gestacional, além do aumento da demanda de cesarianas durante o parto (BRAGA, et al., 2011; KORNFELD; Cnattingius; Ekbom, 1997). A escolha da via de parto mais adequada para as mulheres portadoras de DII é semelhante a das gestantes que não possuem a doença, variando de acordo com a indicação obstétrica (MAHADEVAN, 2010). A exceção ocorre nas pacientes que apresentam doença perianal em atividade, em que a episiotomia durante o parto vaginal poderá resultar numa piora das lesões pré-existentes (Brandt; Estabrook; Reinus, 1995). Outra situação que gera controversas entre os autores, são as enfermas portadoras de RCU, submetidas previamente a colectomia total e confecção de bolsa íleo-anal. A preocupação para com estes indivíduos não se trata de lesão da bolsa em si, mas sim o comprometimento do esfíncter anal, que ao longo dos anos poderá resultar num quadro de incontinência fecal (KORNFELD; Cnattingius; Ekbom, 1997).

A seguir serão revisados os principais medicamentos utilizados no tratamento de indução e manutenção da remissão da DII, destacando seus potenciais efeitos na gravidez, desenvolvimento fetal e aleitamento materno, seguindo a classificação de drogas utilizadas durante a gestação, elaborada pela Food and Drug Administration (FDA), listadas na Tabela 1.

## TABELA 1

Categoria de risco proposta pela FDA sobre medicamentos utilizados durante a gravidez

Categorias	Definição
A	Não há evidência de risco em mulheres. Estudos bem controlados não revelam problemas no primeiro trimestre de gravidez e não há evidências de problemas nos segundo e terceiro trimestres.
B	Não há estudos adequados em mulheres. Experiências em animais não observaram riscos.
C	Não há estudos adequados em mulheres. Experiências em animais evidenciaram alguns efeitos colaterais no feto, mas o benefício do produto pode justificar o risco potencial durante a gravidez.
D	Há evidências de risco em fetos humanos. Só usar se o benefício justificar o risco potencial. Em situação de risco de vida ou em caso de doenças graves para as quais não se possam utilizar drogas mais seguras, ou se estas drogas não forem eficazes.
X	Estudos revelaram anormalidades no feto ou evidências de risco para o feto. Os riscos durante a gravidez são superiores aos potenciais benefícios. Não usar em hipótese alguma durante a gravidez.

Fonte – Food and Drug Administration (1980).

## 2.1 Aminossalicilatos

Os aminossalicilatos são derivados salicílicos, cujo princípio ativo é o ácido 5-aminossalicílico (5-ASA), e são indicados na terapêutica das formas leves e moderadas da DII (Lichtenstein; Hanauer; Dandborn, 2009). Atravessam a barreira placentária e atingem o feto em concentrações semelhantes à materna, entretanto, sem ação deletéria (FERRERO; RAGNI, 2004). São drogas utilizadas há vários anos no tratamento da RCU e DC, consideradas seguras através de diversos estudos e consideradas como categoria B (sulfassalazina, mesalazina e balzazida) pelo FDA, exceto a olzazina, que é considerada categoria C (MAHADEVAN, 2010). Relatos de casos isolados questionaram a associação da sulfassalazina com más formações congênitas, como: defeitos no tubo neural, cardiovasculares, no trato genitourinário e fenda palatina (Cornish et al., 2007). Em contrapartida, em uma grande série envolvendo 181 mulheres em uso de sulfassalazina, não evidenciaram qualquer aumento de anormalidades congênitas (Mogadam et al., 1981). A mesalazina em doses elevadas (> 3g/dia) é associada a um maior risco de desenvolvimento de nefrite intersticial no recém-nascido, mas sem teratogenicidade (COLOMBEL et al., 1994).

Vale ressaltar nas gestantes portadoras de DII a importância de reposição de ácido fólico devido aos efeitos antagônicos da sulfassalazina (Habal; HUANG, 2012). O 5-ASA tópico também já foi devidamente comprovado como seguro no manejo de mulheres grávidas com colite distal (BELL; HABAL, 1997). Entretanto, devem-se evitar os mesmos nas formulações de enemas, pelo potencial risco de induzirem a contrações uterinas.

Em relação ao aleitamento materno, os aminossalicilatos são drogas de baixo risco, podendo causar raramente diarreia no lactente, e ao contrário de outras sulfonamidas, não há risco de kernicterus (MAHADEVAN, 2010).

## 2.2 Antibióticos

Os antibióticos, em especial o metronidazol e a ciprofloxacina, são drogas comumente utilizadas no tratamento de infecções nos pacientes com DII e também nas complicações perianais não supurativas nos indivíduos com DC (Lichtenstein; Hanauer; Dandborn, 2009).

O metronidazol é considerado droga de categoria B. Seu uso no tratamento de tricomoníase por curto período no primeiro trimestre de gestação foi considerado seguro (Diav-Citrin et al., 2001). Não há dados disponíveis sobre seus efeitos quando utilizado cronicamente, exceto por um caso controle publicado por Czeizel e Rockenbauer (1998) que evidenciaram

um pequeno aumento na incidência de lábio leporino nas crianças cujas mães fizeram uso de metronidazol do segundo ao terceiro trimestre de gestação (CZEIZEL; ROCKENBAUER, 1998). Após administração de metronidazol, a amamentação deverá ser suspensa por 12 a 24 horas. Há um potencial risco de toxicidade para a criança se utilizado por período prolongado pela mãe, não sendo recomendando o aleitamento nesta situação (MAHADEVAN, 2010).

A ciprofloxacina, dentre outras quinolonas, é considerada categoria C. Já está bem estabelecida sua associação com artropatias em crianças devido a sua afinidade cartilaginosa e óssea (CZEIZEL; ROCKENBAUER, 1998). Todavia, ainda não foi comprovada a evidência de anormalidades congênitas ou músculo-esqueléticas em recém-nascidos de seres humanos que fizeram uso desta droga durante a gestação (HABAL; RAVINDRAN, 2008). Portanto, seu uso deve ser criterioso neste período, em especial no primeiro trimestre, optando-se por substituí-lo por outros antibióticos sabidamente seguros. A ciprofloxacina parece não causar danos nos filhos de lactantes que a utilizaram (Berkovitch et al., 2004; MAHADEVAN, 2010).

Uma alternativa para o tratamento da bolsite em gestantes submetidas previamente a colestomia total é o uso de amoxicilina-clavulanato, categoria B (HABAL; RAVINDRAN, 2008). Outros antimicrobianos seguros incluem penicilinas, cefalosporinas e eritromicina (ALSTEAD; NELSON-PIERCY, 2003).

## 2.3 Corticóides

Normalmente esta classe de droga é indicada para o tratamento das formas moderada a grave da doença e é considerada categoria C pelo Food and Drug Administration. Ao atravessarem a barreira placentária, são rapidamente convertidos em metabólitos inativos, resultando raramente em insuficiência adrenal nos fetos (FERRERO; RAGNI 2004; STEINLAUF; PRESENT, 2004). Contudo, a dexametasona não é inativada pela placenta, passando livremente por ela e devendo ser evitada durante a concepção e gravidez (Habal; HUANG, 2012). Rodríguez-Pinilla e Martínez-Frias (1998) num estudo caso-controle na Espanha envolvendo 1184 recém-nascidos com fenda palatina não sindrômica demonstraram risco aumentado na incidência de lábio leporino no primeiro trimestre de gestação (RODRIGUEZ-PINILLA; MARTINEZ-FRIAS, 1998). O mesmo fato foi confirmado por outros dois estudos que o sucederam (CARMICHAEL; SHAW, 1999; Park-Wyllie; MAZZOTTA; PASTUSZAK, 2000).

Algumas preparações como a prednisona e a prednisolona são mais facilmente metabolizadas e devem

ser preferidas no lugar das demais (STEINLAUF; PRESENT, 2004). Budesonida oral parece ser segura nas doses de 6-9 mg/dia, contudo, mais trabalhos são necessários (BEAULIEU, 2009). Corticóides de aplicação retal devem ser utilizados antes do terceiro trimestre de gestação pelo risco de estimularem contrações uterinas e resultar em partos prematuros, sendo seu uso reservado apenas para casos mais refratários (FERRERO; RAGNI, 2004).

Prednisona e prednisolona são compatíveis com a amamentação (MAHADEVAN, 2010). Para minimizar a exposição neonatal destes fármacos é aconselhado aguardar quatro horas da sua administração para iniciar a amamentação.

## 2.4 Imunossupressores

Os imunossupressores atuam como drogas que possibilitam a redução da dose de corticóides ou até mesmo sua suspensão na terapia de manutenção (Azatioprina e 6-mercaptopurina). Também são indicados na indução e remissão (ciclosporina) em casos de maior gravidade.

### 2.4.1 Azatioprina e 6-mercaptopurina

De acordo com o FDA a 6-mercaptopurina (MP) e sua pró-droga a azatioprina (AZA) são classificadas como categoria D, provavelmente em função de relatos prévios de aumento da incidência de aborto em mulheres usuárias destas medicações (STEINLAUF; PRESENT, 2004). Estudos em animais sobre o uso parenteral destas tiopurinas evidenciaram efeitos teratogênicos diversos, dentre os quais lábio-leporino, anomalias esqueléticas, urogenitais e neurológicas (GISBERT, 2010). Todavia, em humanos, quando utilizadas na dose habitual de 2-3mg/kg/dia de AZA e 1-1,5mg/kg/dia de MP constatou-se apenas diminuição nas taxas de fertilidade e baixo peso ao nascer (BERMAS; HILL, 1995).

A segurança destas drogas é muito bem descrita em trabalhos envolvendo pacientes transplantados e portadores de doenças reumatológicas, em que o uso crônico destes imunossupressores durante a gravidez não foi associado com nenhum caso de teratogenicidade (HabaL; HUANG, 2012; POLIFKA; FRIEDMAN, 2002). Este dado pode ser comprovado através da passagem da azatioprina pela placenta. O fígado imaturo do feto é deficiente na produção da enzima inosinato de pirofosforilase, que por sua vez, é necessária para conversão da AZA em seu metabólito ativo, a mercaptopurina. Como resultado, acaba exercendo efeito protetor da exposição da droga durante a organogênese fetal (GISBERT, 2010).

A paciente portadora de DII, uma vez confirmada a sua gravidez, pode escolher por duas opções em relação ao uso da AZA e MP. A primeira consiste em

parar com a medicação se a doença estiver sob controle adequado por período prolongado. A segunda trata-se em escolher pela manutenção da medicação se a enfermidade já for considerada como cronicamente ativa e/ou se houve dificuldade de remissão antes da introdução do imunossupressor (NATEKAR et al., 2012). Em função dos efeitos colaterais e complicações que possam surgir nos primeiros meses da sua introdução, em especial os associados à mielotoxicidade, não é recomendado iniciar AZA ou MP durante a gravidez (CORREIA et al., 2010b; STEINLAUF; PRESENT, 2004).

Há poucos dados sobre a segurança da amamentação em mulheres usuárias de AZA e MP (BERMAS; HILL, 1995). Anteriormente, estas pacientes eram desencorajadas a amamentar devido ao potencial risco neonatal de supressão da medula óssea, susceptibilidade à infecção e à pancreatite (MAHADEVAN, 2006). Contudo, em outro estudo publicado em 2008 evidenciou-se que a maior parte da MP era excretada no leite materno nas primeiras quatro horas após ingestão da medicação (CHRISTENSEN et al., 2008). Portanto, as lactantes devem ser orientadas a aguardarem quatro horas para alimentarem seus bebês.

### 2.4.2 Ciclosporina

A ciclosporina (CP) é um potente imunossupressor, considerada como categoria C para o uso em gestantes, apresentando importantes efeitos colaterais em qualquer paciente, em especial toxicidade hepática e renal (Dozois et al., 2006; FERRERO; RAGNI, 2004). A hipertensão arterial sistêmica é um efeito adverso comumente associado à CP, além de episódios de crises convulsivas já terem sido relatados. Isto reforça a importância de uma adequada vigilância neste grupo de pacientes, principalmente se iniciado no final da gestação (ALSTEAD; NELSON-PIERCY, 2003). Desta forma, seu uso na gravidez fica restrito a situações especiais, como nos casos de colite fulminante refratária a corticoterapia venosa, em que o risco de colectomia total é mais deletério para o feto do que a CP (CORREIA et al., 2010a). Apesar de não ser teratogênica, há um aumento nas taxas de prematuridade e baixo peso ao nascer nos filhos das pacientes que fizeram uso deste fármaco (STEINLAUF; PRESENT, 2004).

Por ser excretada no leite materno em altas concentrações e em função do seu efeito imunossupressor e nefrotóxico, não se recomenda o aleitamento nestas pacientes (MAHADEVAN, 2010).



## 2.5 Metotrexate

O metotrexate (MTX) é utilizado como alternativa a AZA ou MP em pacientes córtico-dependentes ou refratários (CORREIA et al., 2010a; Lichtenstein; Hanauer; Dandborn, 2009). Atua como antagonista do ácido fólico, exercendo efeitos sabidamente teratogênicos em seres humanos, considerado como categoria X para a gravidez, segundo o FDA (FERRERO; RAGNI, 2004). Quando administrado nas primeiras 6-8 semanas pós-concepção, considerado período crítico da organogênese, é associado com desenvolvimento de anomalias congênitas múltiplas (retardo no crescimento intra-uterino, alterações osteomusculares, mais notadamente nos membros, e retardo mental), conhecida como embriopatia associada ao MTX. Quando o contato ocorre em fases mais tardias da gestação (segundo e terceiro trimestres) poderá haver uma associação com toxicidade fetal e mortalidade (Berkovitch et al., 2004; Del Campo et al., 1999).

O casal em idade fértil deve ser orientado a utilizar um a dois métodos contraceptivos. Caso a gravidez for desejada, o MTX deverá ser descontinuado cerca de seis meses antes da concepção. Se a paciente engravidar na vigência da medicação, deve-se interromper de imediato o uso de MTX e proceder com reposição de altas doses de ácido fólico (Donnenfeld et al., 1994). A interrupção da gravidez poderá ser considerada nos países em que o aborto é legalizado.

O MTX é excretado no leite materno, com o risco de acumular nos tecidos do neonato. Portanto, o aleitamento é contra-indicado neste caso (Habal; HUANG, 2012; MAHADEVAN, 2010).

## 2.6 Terapia Biológica

Os biológicos ou imunomoduladores formam um grupo relativamente novo de medicamentos utilizados nos casos mais graves ou refratários de DII.

### 2.6.1 Infiximab

Trata-se de um anticorpo monoclonal quimérico atuando contra o fator de necrose tumoral  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), sendo indicado para o tratamento de indução e manutenção de remissão em pacientes com DII com atividade moderada a grave, refratários às demais medidas e nos indivíduos com DC fistulizante (Lichtenstein; Hanauer; Dandborn, 2009; STEINLAUF; PRESENT, 2004). O infiximab (INF) é listado como categoria B pelo FDA, por apresentar uma estrutura molecular grande, ele não costuma atravessar a placenta no início da gestação (Vasiliauskas; Church; Silverman, 2006). Todavia, estudos recentes têm evidenciado níveis séricos detectáveis de INF em crianças até cerca de seis meses do parto (CORREIA et al., 2010b).

Por ser composta por um anticorpo IgG1, provavelmente atravessa a barreira placentária com maior facilidade a partir do terceiro trimestre (GISBERT, 2010). Desta forma, seu uso é indicado até 30 semanas de gestação, caso a paciente estiver em remissão da doença. Corticoterapia sistêmica poderá ser iniciada para o controle da atividade até o parto, quando se tornar necessário.

Dentre os efeitos adversos relatados até o momento, um grande estudo descreveu taxa um pouco maior de prematuridade, porém os números de partos prematuros não diferiram daquelas pacientes também portadoras de DII, mas sem uso de infiximab (Katz et al., 2004).

Tratando-se da amamentação, não é completamente estabelecido se o INF é excretado no leite materno, e conseqüentemente, recomenda-se evitar o aleitamento nas mulheres em uso desta medicação (GISBERT, 2010; STEINLAUF; PRESENT, 2004).

### 2.6.2 Adalimumabe

Anticorpo monoclonal de imunoglobulina recombinante humana (IgG1) contendo apenas seqüências humanas de peptídeos, específico contra o fator de necrose tumoral (TNF). Apresenta as mesmas indicações na DII que o infiximab, assim como naqueles que perderam resposta ao infiximab (Lichtenstein; Hanauer; Dandborn, 2009; SCHNITZLER et al., 2011). É considerado como categoria B pela FDA. A maioria dos dados da literatura sobre seu uso na gravidez é baseado em relatos de casos (Moffatt; Bernstein, 2007), nos quais não foi observada maior incidência de malformações ou outras complicações.

Informações disponíveis sobre sua passagem pela placenta são escassas, uma vez que seus níveis ainda não possam ser mensurados comercialmente. Além do mais, sua posologia é diferente do INF, com aplicações durante a remissão da doença a cada duas semanas, em média (El Mourabet et al., 2010). Por conseguinte, torna-se difícil recomendar com exatidão o momento de sua descontinuação durante a gravidez. Alguns autores sugerem que seja interrompido 6-8 semanas antes da data provável do parto (Oussalah et al., 2009).

Não há dados sobre a segurança do adalimumabe durante a amamentação, portanto, sua indicação não pode ser estabelecida (GISBERT, 2010).

### 2.6.3 Certolizumabe

Ao contrário dos demais biológicos, é constituído por um fragmento de ligação (FAB) de um anticorpo monoclonal anti TNF- $\alpha$ , ao invés de um anticorpo IgG1 completo (Smith; Nelson; Dolder, 2009). Para que as imunoglobulinas atravessem a barreira pla-

centária, é preciso que se ligue a receptores neonatais específicos. Portanto, por se tratar de um fragmento de IgG, o certolizumabe apresenta dificuldade em passar pela placenta via receptor e chega até o feto em níveis mínimos, de acordo com estudos feitos com ratos (GISBERT, 2010). Desta forma, alguns autores recomendam a manutenção deste fármaco até o final da gravidez, não sendo necessária a sua interrupção semanas antes do parto, como nos demais anti TNF- $\alpha$ . Não há dados sobre seu uso durante a amamentação (HOU; MAHADEVAN, 2009).

### 3 DISCUSSÃO

Cada vez mais mulheres portadoras de doença inflamatória intestinal em idade fértil estão se sentindo seguras para engravidarem. Isto é resultado de um aumento do número de diagnósticos em fases iniciais da doença e melhorias no tratamento, evitando-se recidivas e garantindo maior qualidade de vida (ALSTEAD, 2002; Mahadevan et al., 2011).

O casal já decidido pela gravidez deve comunicar prontamente seu Gastroenterologista e Ginecologista, antes mesmo da concepção. A reposição precoce de ácido fólico e a interrupção de medicamentos potencialmente teratogênicos sob supervisão médica são medidas importantes para garantir uma gestação segura (STEINLAUF; PRESENT, 2004).

Ao contrário do que se imaginavam, as gestantes portadoras de retocolite ulcerativa (RCU) ou doença de Crohn (DC) apresentam complicações e desfechos semelhantes às demais mulheres, a não ser por uma taxa um pouco mais elevada de partos com bebês prematuros ou pequenos para idade gestacional (HABAL; RAVINDRAN, 2008).

Outro fator crucial a ser considerado é que a paciente esteja em remissão da doença durante a concepção e toda a gravidez. Dos artigos analisados nesta revisão, grande parte, se não todos, enfatizam a importância do controle da doença durante a gestação. A reativação da mesma é o principal fator determinante de complicações durante a gravidez (CORREIA et al., 2010a; 2010b; Cornish et al., 2007; FERRERO; RAGNI, 2004; HABAL; RAVINDRAN, 2008; Moffatt; Bernstein, 2007; Mountifield et al., 2010; Reddy et al., 2008; STEINLAUF; PRESENT, 2004).

Contudo, a maior preocupação das gestantes portadoras de DII não é a atividade da sua doença propriamente, mas sim se devem ou não continuar fazendo uso das medicações existentes para o controle da enfermidade. Este dado pode constatado em trabalhos, como no estudo observacional de Mountifield e outros (2010), em que o maior medo das mulheres submetidas a um questionário foi sobre

os efeitos adversos dos medicamentos durante a gravidez (Mountifield et al., 2010).

Tratando-se das medicações utilizadas no tratamento da DII, a maior parte é relativamente segura, apresentando categoria B ou C, segundo critérios de segurança estabelecidos pelo Food and Drug Administration (FDA).

O principal cuidado a ser tomado nas usuárias dos aminosalicilatos é a reposição de ácido fólico por se tratarem de drogas com efeitos antagônicos a essa substância, tão importante no metabolismo celular e cuja demanda já está aumentada na gravidez (MAHADEVAN, 2010).

O uso de antibióticos, em especial o metronidazol e a ciprofloxacina, quando criterioso e por curto período de tempo, não acarreta em maiores problemas para as gestantes e os fetos. Como alternativa, outros antimicrobianos dentre os quais a amoxicilina-clavulanato, cefalosporinas, eritromicina e demais penicilinas são consideradas seguras durante a gravidez (ALSTEAD; NELSON-PIERCY, 2003; Berkovitch et al., 2004).

No tratamento das formas moderada a grave da atividade inflamatória os corticóides são muito eficazes, devendo-se preferir a prednisona e a prednisolona por serem mais facilmente metabolizadas pelo feto (STEINLAUF; PRESENT, 2004). A budesonida, por apresentar um metabolismo de primeira passagem de até 90%, é uma droga promissora para o uso na gravidez, contudo mais estudos ainda são necessários (BEAULIEU, 2009). Preparações retais devem ser indicadas com cautela nas pacientes com doença distal, principalmente no final da gestação, pelo risco de indução de parto prematuro.

Apesar de serem classificadas como categoria D pelo FDA, a azatioprina (AZA) e a 6-mercaptopurina (MP) são drogas que vêm sendo descritas como relativamente seguras nos estudos mais recentemente publicados, não sendo relatado nenhum efeito teratogênico em seres humanos (POLIFKA; FRIEDMAN, 2002). Apenas diminuição nas taxas de fertilidade e baixo peso ao nascer foram cientificamente comprovados como efeitos adversos associados a estes fármacos (BERMAS; HILL, 1995; Mahadevan, et al., 2011; MOESSO; PALITTI, 1993). Nas mulheres em que os imunossupressores foram indicados previamente em função da gravidade da doença, mesmo que se encontre em controle durante a gravidez, a descontinuação destas medicações poderá implicar danos muito mais importantes caso a afecção entre em atividade novamente (NATEKAR et al., 2012). Contudo, seu uso não deverá ter início durante a gravidez, pelo risco principalmente associado à mielotoxicidade observado nas primeiras semanas da introdução da droga,

devendo-se optar por outros medicamentos nesta situação (CORREIA et al., 2010a; STEINLAUF; PRESENT, 2004).

A ciclossporina deve ficar reservada apenas para casos de maior gravidade, como no tratamento da colite fulminante, em função principalmente de seus efeitos nefro e hepatotóxicos (Dozois et al., 2006; FERREIRO; RAGNI, 2004), e não por teratogenicidade em si.

Dentre as drogas mais comumente utilizadas no tratamento da DC e da RCU, o metotrexate (MTX) é a única sabidamente proscrita, considerada como categoria X pelo FDA. Seus efeitos teratogênicos já foram comprovados previamente em seres humanos e deve ser orientada ao casal a sua interrupção pelo menos seis meses antes da concepção. Caso a gravidez ocorra durante seu uso, o MTX deverá ser imediatamente descontinuado e o fato precisará ser comunicado prontamente ao seu médico assistente. Este irá proceder com reposição de ácido fólico em altas doses, para evitar maiores danos durante a gravidez (Donnenfeld et al., 1994; Habal; HUANG, 2012).

Os inibidores do interferon alfa (TNF- $\alpha$ ) são medicamentos relativamente seguros na terapêutica das doenças refratárias as demais medidas, e ao contrário da AZA e da MP, podem ser iniciados durante a gravidez, sem maiores riscos. A desvantagem do infliximab (INF) e do adalimumabe consiste na necessidade de sua descontinuação durante o terceiro trimestre de gestação (CORREIA et al., 2010b; Oussalah et al., 2009). Ambos apresentam a capacidade de atravessar a placenta e permanecer na circulação sanguínea da criança até seis meses do parto, podendo prejudicar o desenvolvimento do seu sistema imune. Ao contrário dos demais biológicos, o certolizumabe apresenta a vantagem de atravessar a placenta em mínimas concentrações, podendo ser mantido até o final da gestação, sem maiores riscos para o infante (GISBERT, 2010; SCHNITZLER et al., 2011).

O aleitamento materno é outra condição que gera dúvidas entre as mães e seus médicos. Os aminossalicilatos são drogas de baixo risco, causando em alguns casos apenas diarreia no lactante (MAHADEVAN, 2010). A ciprofloxacina aparenta ser segura, não sendo necessárias restrições quanto à amamentação. Em função da potencial toxicidade do metronidazol, o aleitamento deve ser evitado durante 12 a 24 horas após sua última dose. Também não se recomenda utilizar o leite materno de pacientes que necessitam fazer o uso prolongado do metronidazol (MAHADEVAN, 2010). Em relação aos corticóides, a prednisona e a prednisolona são compatíveis com a amamentação. Contudo, é aconselhado o intervalo de quatro horas da sua administração com as mamadas. O mesmo intervalo é indicado para as usuárias de azatioprina

ou de 6-mercaptopurina, em função de sua maior excreção no leite materno neste período (Christensen et al., 2008). A ciclossporina, por sua vez, pode ser excretada em altas concentrações no leite materno gerando risco de toxicidade e imunossupressão, não se recomendando o aleitamento. O Metotrexate também é contra-indicado pelo seu efeito citotóxico no lactante. Por último, por falta de maiores dados sobre a excreção dos biológicos no leite materno, não é aconselhado proceder com a amamentação nas usuárias destes medicamentos (MAHADEVAN, 2010).

#### 4 CONCLUSÃO

A gravidez nas portadoras de DII é uma realidade cada vez mais frequente. Para que ela ocorra sem maiores problemas é necessário um acompanhamento conjunto entre seu gastroenterologista e seu obstetra, se possível, antes mesmo da concepção. O principal fator determinante de complicações durante a gravidez é a presença de atividade inflamatória da doença neste período. Muitas vezes esta condição resulta da interrupção, sem orientação médica, das drogas utilizadas para o controle da doença, na crença de possíveis efeitos teratogênicos. Contudo, apenas o metotrexate é formalmente contra-indicado na gravidez, considerado como categoria X pelo FDA. A amamentação também é outro motivo de preocupação deste grupo de gestantes. Excluindo o MTX, a ciclossporina e o uso de metronidazol por período prolongado, o aleitamento pode ser mantido dentre as usuárias das demais medicações, respeitando algumas vezes, o intervalo entre a sua administração e a amamentação. Por serem drogas utilizadas há menos tempo, faltam mais dados sobre a segurança dos biológicos durante a amamentação.

# Safety and hazards of the treatment of intestinal inflammatory disease during pregnancy and lactation

## ABSTRACT

Advances in the treatment of inflammatory bowel disease ensured better disease control and quality of life for their patients. As a result, more and more women with this disease are feeling safe to get pregnant. This study seeks to demonstrate the possible outcomes in inflammatory bowel disease and pregnancy, as well as the safety of major drugs for the treatment of this disease during pregnancy and breastfeeding. After reviewing the literature, we found that the main determinant of complications during pregnancy is itself inflammatory activity of the disease during this period and not the use of immunosuppressive drugs. Among the drugs most used by these women only methotrexate is formally contraindicated in pregnancy and is considered as category X by the Food and Drug Administration. Excluding cyclosporine, methotrexate and metronidazole, breastfeeding is recommended among users of other drugs, respecting a few times, the interval between its administration and the act of breastfeeding.

**Keywords:** Inflammatory bowel diseases. Crohn's disease. Ulcerative colitis. Pregnancy. Breastfeeding.

## REFERÊNCIAS

- ALSTEAD, E. Fertility and pregnancy in inflammatory bowel disease. **World Journal of Gastroenterology**, Beijing, v. 7, no. 4, p. 455-459, 2001.
- ALSTEAD, E. M. Inflammatory bowel disease in pregnancy. **Postgraduate Medical Journal**, London, v. 78, no. 915, p. 23-26, 2002.
- ALSTEAD, E. M.; Nelson-Piercy, C. Inflammatory bowel disease in pregnancy. **Gut**, London, v. 52, no. 2, p. 159-161, 2003.
- BEAULIEU, D. B. Budesonide induction and maintenance therapy for Crohn's disease during pregnancy. **Inflammatory Bowel Disease**, New York, v. 15, no. 1, p. 25-28, 2009.
- BELL, C. M.; Habal, F. M. Safety of topical 5-aminosalicylic acid in pregnancy. **American Journal of Gastroenterology**, Chicago, v. 92, no. 12, p. 2201-2202, 1997.
- BERKOVITCH, M. et al. First-trimester exposure to amoxicillin/clavulanic acid: a prospective, controlled study. **British Journal of Clinical Pharmacology**, Londres, v. 58, no. 3, p. 298-302, 2004.
- BERMAS, B. L.; HILL, J. A. Effects of immunosuppressive drugs during pregnancy. **Arthritis and Rheumatism**, Hoboken, v. 38, no. 12, p. 1722-1732, 1995.
- BRAGA, A. et al. Doença inflamatória intestinal – Doença de Crohn e gravidez: relato de caso. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, São Paulo, v. 33, n. 4, p. 196-204, 2011.
- BRANDT, L. J.; ESTABROOK, S. G.; REINUS, J. F. Results of a survey to evaluate whether vaginal delivery and episiotomy lead to perineal involvement in women with Crohn's disease. **American Journal of Gastroenterology**, Chicago, v. 90, no. 11, p. 1918-1922, 1995.
- CARMICHAEL, S. L.; SHAW, G. M. Maternal corticosteroid use and risk of selected congenital anomalies. **American Journal of Medical Genetics**, New York, v. 86, no. 3, p. 242-244, 1999.
- CHRISTENSEN, L. A. et al. Azathioprine treatment during lactation. **Alimentary Pharmacology and Therapeutics**, Oxford, v. 28, no. 10, p. 1209-1213, 2008.
- COLOMBEL, J. F. et al. Renal insufficiency in infant: side-effect of prenatal exposure to mesalazine? **Lancet**, New York, v. 344, no. 8922, p. 620-621, 1994.
- CORNISH, J. et al. A meta-analysis on the influence of inflammatory bowel disease on pregnancy. **Gut**, London, v. 56, no. 6, p. 830-837, 2007.
- CORREIA, L. M. et al. Inflammatory bowel disease and pregnancy: report of two cases treated with infliximab and a review of the literature. **European Journal of Gastroenterology & Hepatology**, London, v. 22, no. 10, p. 1260-1264, 2010a.
- CORREIA, L. M. et al. Treatment of inflammatory bowel disease and pregnancy: a review of the literature. **Arquivos de Gastroenterologia**, São Paulo, v. 47, no. 2, p. 197-201, 2010b.
- CZEIZEL, A. E.; Rockenbauer, M. A population based case-control teratologic study of oral metronidazole treatment during pregnancy. **British Journal of Obstetrics and Gynaecology**, Oxford, v. 105, no. 3, p. 322-327, 1998.
- DEL CAMPO, M. et al. Developmental delay in fetal aminopterin/methotrexate syndrome. **Teratology**, New York, v. 60, no. 1, p. 10-12, 1999.
- DIIV-CITRIN, O. et al. Pregnancy outcome after gestational exposure to metronidazole: a prospective controlled cohort study. **Teratology**, New York, v. 63, no. 5, p. 186-192, 2001.



- DONNENFELD, A. E. et al. Methotrexate exposure prior to and during pregnancy. **Teratology**, New York, v. 49, no. 2, p. 79-81, 1994.
- DOZOIS, E. J. 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**, Philadelphia, v. 49, no. 1, p. 64-73, 2006.
- EL MOURABET, M. et al. Anti-TNF antibody therapy for inflammatory bowel disease during pregnancy: a clinical review. **Current Drug Targets**, Hilversum, v. 11, no. 2, p. 234-241, 2010.
- FERRERO, S.; RAGNI, N. Inflammatory bowel disease: management issues during pregnancy. **Archives of Gynecology and Obstetrics**, Berlin, v. 270, no. 2, p. 79-85, 2004.
- FOOD AND DRUG ADMINISTRATION (EUA). **List of pregnancy exposure registries**. Silver Spring, 2010. Disponível em: <<http://www.fda.gov/ScienceResearch/SpecialTopics/WomensHealthResearch/ucm134848.htm/>>. Acesso em: 1 jan. 2011.
- GASCHE, C. et al. A simple classification of Crohn's disease: report of the working party for the World Congresses of Gastroenterology. **Inflammatory Bowel Disease**, New York, v. 6, no. 1, p. 8-15, 2000.
- GISBERT, J. P. Safety of immunomodulators and biologics for the treatment of inflammatory bowel disease during pregnancy and breast-feeding. **Inflammatory Bowel Diseases**, New York, v. 16, no. 5, p. 881-895, 2010.
- HABAL, F. M.; HUANG, V. W. Review article: a decision-making algorithm for the management of pregnancy in the inflammatory bowel disease patient. **Alimentary Pharmacology and Therapeutics**, Oxford, v. 35, no. 5, p. 501-515, 2012.
- HABAL, F. M.; RAVINDRAN, N. C. Management of inflammatory bowel disease in the pregnant patient. **World Journal of Gastroenterology**, Beijing, v. 14, no. 9, p. 1326-1332, 2008.
- HOU, J. K.; MAHADEVAN, U. A 24-year-old pregnant woman with inflammatory bowel disease. Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice. **Journal of the American Gastroenterological Association**, Philadelphia, v. 7, no. 9, p. 944-947, 2009.
- KATZ, J. A. et al. Outcome of pregnancy in women receiving infliximab for the treatment of Crohn's disease and rheumatoid arthritis. **American Journal of Gastroenterology**, Chicago, v. 99, no. 12, p. 2385-2392, 2004.
- KORNFELD, D.; CNATTINGIUS, S.; EKBOM, A. Pregnancy outcomes in women with inflammatory bowel disease: a population-based cohort study. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, St. Louis, v. 177, no. 4, p. 942-946, 1997.
- LICHTENSTEIN, G. R.; HANAUER, S. B.; DANDBORN, W. J. Practice parameters committee of American College of Gastroenterology. Management of Crohn's disease in adults. **American Journal of Gastroenterology**, Chicago, v. 104, no. 2, p. 465-483, 2009.
- MAHADEVAN, U. Fertility and pregnancy in the patient with inflammatory bowel disease. **Gut**, London, v. 55, no. 8, p. 1198-1206, 2006.
- MAHADEVAN, U. Pregnancy and Inflammatory Bowel Disease. **The Medical Clinics of North America**, Philadelphia, v. 94, no. 1, p. 53-73, 2010.
- MAHADEVAN, U. et al. The London Position Statement of the World Congress of Gastroenterology on Biological Therapy for IBD with the European Crohn's and Colitis Organization: pregnancy and pediatrics. **American Journal of Gastroenterology**, Chicago, v. 106, no. 2, p. 214-223, 2011.
- MOFFATT, D. C.; BERNSTEIN, C. N. Drug therapy for inflammatory bowel disease in pregnancy and the puerperium. Best practice & research. **Clinical Gastroenterology**, Amsterdam, v. 21, no. 5, p. 835-847, 2007.
- MOGADAM, M. et al. Pregnancy in inflammatory bowel disease: effect of sulfasalazine and corticosteroids on fetal outcome. **Gastroenterology**, Philadelphia, v. 80, no. 1, p. 72-76, 1981.
- MOSESSO, P.; PALITTI, F. The genetic toxicology of 6-mercaptopurine. **Mutation Research**, Amsterdam, v. 296, no. 3, p. 279-294, 1993.
- MOUNTIFIELD, R. E. et al. Pregnancy and IBD treatment: this challenging interplay from a patients' perspective. **Journal of Crohn's and Colitis**, Amsterdam, v. 4, no. 2, p. 176-182, 2010.
- NATEKAR, A. et al. Safety of azathioprine use during pregnancy. **Canadian Family Physician**, Mississauga, v. 57, no. 12, p. 1401-1402, 2012.
- ORDING, O. K. et al. Ulcerative colitis: female fecundity before diagnosis, during disease, and after surgery compared with a population sample. **Gastroenterology**, Philadelphia, v. 122, no. 1, p. 15-19, 2002.
- OUSSALAH, A. et al. Tumour necrosis factor antagonists and inflammatory bowel diseases: a national practice survey. **Alimentary Pharmacology and Therapeutics**, Oxford, v. 30, no. 8, p. 854-863, 2009.
- POLIFKA, J. E.; FRIEDMAN, J. M. Teratogen update: azathioprine and 6-mercaptopurine. **Teratology**, New York, v. 65, no. 5, p. 240-261, 2002.
- PARK-WYLLIE, L. et al. Birth defects after maternal exposure to corticosteroids: prospective cohort study and meta-analysis of epidemiological studies. **Teratology**, New York, v. 62, no. 6, p. 385-392, 2000.

REDDY, D. et al. Relapses of Inflammatory Bowel Disease During Pregnancy: In-Hospital Management and Birth Outcomes. **American Journal of Gastroenterology**, Chicago, v. 103, no. 5, p. 1203-1209, 2008.

RODRIGUEZ-PINILLA, E.; MARTINEZ-FRIAS, M. L. Corticosteroids during pregnancy and oral clefts: a case-control study. **Teratology**, New York, v. 58, no. 1, p. 2-5, 1998.

SCHNITZLER, F. et al. Outcome of pregnancy in women with inflammatory bowel Disease treated with antitumor necrosis factor therapy. **Inflammatory Bowel Diseases**, New York, v. 17, no. 9, p. 1846-1854, 2011.

SMITH, L. S.; NELSON, M.; DOLDER, C. R. Certolizumab pegol: a TNF- $\alpha$  antagonist for the treatment of moderate-to-severe Crohn's disease. **The Annals of Pharmacotherapy**, Cincinnati, v. 44, no. 2, p. 333-342, 2010.

STEINLAUF, A. F.; PRESENT, D. H. Medical management of the pregnant patient with inflammatory bowel disease. **Gastroenterology Clinics of North America**, Philadelphia, v. 33, no. 2, p. 361-385, 2004.

VASILIAUSKAS, E. D.; CHURCH, J. A.; SILVERMAN, N. 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*, Philadelphia, v. 4, no. 10, p. 1255-1258, 2006.

Enviado em //

Aprovado em //