



Tratamento com imunobiológicos para doença de Crohn na gestação

Treatment with immunobiologicals for Crohn's disease in pregnancy

Tratamiento con inmunobiológicos para la enfermedad de Crohn en el embarazo

César Augusto Silva¹, Kellen Vieira Paiva¹, Gabriel Sousa Rodrigues¹, Gabriel Campos Carneiro Frajácómo¹, Fernanda Ferreira Balduino¹, Ana Carolina Barbosa Furtado¹, Ana Carolina Eleuterio Pirone¹, Andréa de Oliveira Cecchi¹, Carla Alexandra Nasser Barbosa Furtado¹

RESUMO

Objetivo: Relatar o caso de uma paciente com diagnóstico de Doença de Crohn que manifesta o desejo de engravidar e que evolui com nascimento de feto saudável, revisando cientificamente as possíveis complicações materno-fetais e suas interrelações. **Detalhamento do caso:** Paciente feminino, vinte e dois anos, com diagnóstico recente de Doença de Crohn e após três anos de tratamento regular com gastroenterologista, manifesta desejo de engravidar. Aos vinte e oito anos fica grávida, em uso de aminosalicilatos, corticóide e imunobiológico. Durante curso da gestação apresenta recaída da doença e após nascimento a termo de uma criança saudável, apresenta complicações no puerpério. **Considerações finais:** A elevada prevalência das doenças inflamatórias intestinais no sexo feminino pode apresentar-se como um obstáculo ao desejo de gestação. Porém, atualmente há diversos estudos que comprovam a existência de terapêuticas eficazes e seguras ao binômio mãe-feto, como o uso de aminosalicilatos e imunomoduladores. Faz-se necessário acompanhamento com gastroenterologista e equipe multidisciplinar para individualização de cada caso e instituição de tratamento adequado.

Palavras-chave: Doença de Crohn, Gravidez, Terapêutica.

ABSTRACT

Objective: To report the case of a patient diagnosed with Crohn's disease who manifests the desire to become pregnant and who evolves with the birth of a healthy fetus, scientifically reviewing the possible maternal-fetal complications and their interrelations. **Case detailing:** Female patient, twenty-two years old, with recent diagnosis of Crohn's disease and after three years of regular treatment with gastroenterologist, manifests desire to become pregnant. At the age of twenty-eight she becomes pregnant, using aminosalicylates, corticosteroids and immunobiologicals. During the course of pregnancy presents relapse of the disease and after term birth of a healthy child, presents complications in the puerperium. **Final considerations:** The high prevalence of inflammatory bowel diseases in females may be an obstacle to the desire for pregnancy. However, there are currently several studies that prove the existence of effective and safe therapies to the mother-fetus binomial, such as the use of aminosalicylates and immunomodulators. It is necessary to follow up with a gastroenterologist and multidisciplinary team to individualize each case and institution of appropriate treatment.

Keywords: Crohn's disease, Pregnancy, Therapeutics.

¹Universidade Franca (UNIFRAN), Franca – SP.

RESUMEN

Objetivo: Relatar el caso de una paciente diagnosticada de enfermedad de Crohn que manifiesta el deseo de quedarse embarazada y que evoluciona con el nacimiento de un feto sano, revisando científicamente las posibles complicaciones materno-fetales y sus interrelaciones. **Detalle del caso:** Paciente femenina, de veintidós años, con diagnóstico reciente de enfermedad de Crohn y después de tres años de tratamiento regular con gastroenterólogo, manifiesta deseo de quedar embarazada. A la edad de veintiocho años queda embarazada, usando aminosalicilatos, corticosteroides e inmunobiológicos. Durante el transcurso del embarazo presenta recaída de la enfermedad y después del nacimiento a término de un niño sano, presenta complicaciones en el puerperio. **Consideraciones finales:** La alta prevalencia de enfermedades inflamatorias intestinales en mujeres puede ser un obstáculo para el deseo de embarazo. Sin embargo, actualmente existen varios estudios que demuestran la existencia de terapias efectivas y seguras para el binomio madre-feto, como el uso de aminosalicilatos e inmunomoduladores. Es necesario hacer un seguimiento con un gastroenterólogo y un equipo multidisciplinario para individualizar cada caso e institución de tratamiento adecuado.

Palabras clave: Enfermedad de Crohn, Embarazo, Terapéutica.

INTRODUÇÃO

A Doença de Crohn (DC) juntamente com a Retocolite Ulcerativa (RCU) são as duas principais representantes das doenças inflamatórias intestinais (DII) que se caracterizam por uma inflamação crônica da mucosa gastrointestinal com crises agudas recorrentes intercaladas com períodos de remissão. A etiologia da DC ainda não está totalmente esclarecida, entretanto sabe-se que possui uma origem multifatorial envolvendo fatores genéticos, imunológicos, ambientais, bem como hábitos de vida como alimentação, uso do tabaco, utilização prolongada de medicamentos como antiinflamatórios não hormonais (AINES), contraceptivo oral além da presença de infecções intestinais. Trata-se de uma doença que pode se manifestar em qualquer parte do trato gastrointestinal, mais comumente no intestino delgado (íleo) e grosso (cólon) (CASADO MPB e SIERRA GMD, 2021; RONCHETTI C, et al., 2022).

Dados epidemiológicos do Estado São Paulo entre 2012 e 2015 sugerem uma tendência de estabilização nas taxas de incidência de DII, com uma pequena queda nas taxas de DC e aumento nas taxas de RCU segundo dados do SUS. Ainda assim, tem sido evidenciado que a DC pode ocorrer em qualquer idade tendo seu início mais frequente na idade adulta jovem (entre a 2^o e 3^o década de vida), além de alguns estudos mostrarem uma distribuição bimodal com primeiro pico entre 15-25 anos e o segundo entre 50-80 anos, prevalecendo no sexo feminino, raça branca e áreas de maior urbanização e industrialização (CASADO MPB e SIERRA GMD, 2021; WANG G, et al., 2022; LE COSQUER G, et al., 2022).

A DC apresenta uma clínica heterogênea que pode se estender além do trato gastrointestinal, todavia sua sintomatologia clássica é marcada por dor abdominal, diarreia e febre. Outros sintomas podem manifestar concomitantemente como perda de peso, fadiga, anorexia, abdome agudo, oclusão intestinal, sangue nas fezes, bem como as manifestações extraintestinais afetando pele, vaso, fígado, articulações e olhos (CASADO MPB e SIERRA GMD, 2021; RONCHETTI C et al., 2022; TRUTA B, et al., 2022). Quanto ao prognóstico, trata-se de uma doença não curativa com períodos de crises recorrentes e acalmia. É comum a ocorrência de desnutrição durante seu curso o que pode acarretar atraso no crescimento quando a doença surge na infância. Para os pacientes que evoluem com mais de 10 anos de doença é necessário o controle por colonoscopia periódica devido ao maior risco de apresentarem displasia e neoplasia intestinal (CASADO MPB e SIERRA GMD, 2021; RONCHETTI C et al., 2022; HELLSING C, et al., 2022).

Por se tratar de uma doença de natureza complexa e pluralidade de manifestações não existe um padrão ouro para o diagnóstico da DC, tornando-a um desafio para os profissionais. Embora a avaliação clínica seja imprescindível, deve-se lançar mão de métodos complementares para confirmar o diagnóstico. Entre os métodos laboratoriais, destacam-se o hemograma, marcadores agudos de inflamação como proteína C reativa (PCR) e Velocidade de Hemossedimentação (VHS); coprocultura, parasitológicos de fezes, albumina

sérica e anticorpos autoimunes. Já entre os exames de imagem destacam-se os procedimentos endoscópicos, que permitem uma avaliação do padrão da inflamação e coleta para análise histopatológica, mas também pode ser útil a radiografia contrastada, tomografia computadorizada, ressonância nuclear magnética e ultrassonografia para análise de alterações morfológicas e complicações como abscessos, fibrose, fístulas, obstrução e perfuração (CASADO MPB e SIERRA GMD, 2021; WANG G, et al., 2022; HELLSING C, et al., 2022). A concentração de calprotectina nas fezes se correlaciona com atividade inflamatória intestinal e diferencia entre DII ativa e inativa e é um marcador bioquímico da inflamação do trato gastrointestinal, notadamente na DII (WALSHAM NE e SHERWOOD RA, 2016).

Em relação ao tratamento, deve-se basear no atual estado da doença com o objetivo de obter ou manter a remissão. Para isso, pode-se fazer o uso de diversos medicamentos, dentre os quais os corticóides, que são os mais utilizados na DC. Todavia, aminossalicilatos, imunossupressores e biológicos também são utilizados para aumentar a eficácia terapêutica e diminuir a inflamação intestinal ou aumentar os períodos de manutenção da remissão (CASADO MPB e SIERRA GMD, 2021; RONCHETTI C et al., 2022; HELLSING C, et al., 2022; STROIE T, et al., 2022).

Sobre a terapia com imunossupressores e biológicos, o anticorpo monoclonal denominado Adalimumabe (ADA), utilizado como terapia na reindução da remissão da doença se mostrou eficaz e com efeitos adversos parecidos com os encontrados em terapias tradicionais, baseadas na imunossupressão (KOTZE PG et al., 2010). Outro biológico usado para tratamento da DII é o vedolizumabe (VDZ), que é um anticorpo monoclonal recombinante que reconhece especificamente a integrina $\alpha 4\beta 7$ presente na superfície de linfócitos, inibindo a migração destas células da corrente sanguínea para a mucosa intestinal através do endotélio vascular. Seu mecanismo de ação promove imunossupressão seletiva para o trato gastrointestinal (ZALTMAN C, et al., 2018).

Ademais, é importante lembrar que, dentre os motivos de interrupção do tratamento, a gravidez não deve ser um deles se o quadro da paciente for estável e a doença estiver inativa. Entretanto, deve ser alertado pelos médicos, antes do início da gestação, os riscos potenciais de qualquer terapia (ROLDI N, et al., 2017). A gravidez em pacientes com diagnóstico de DII, normalmente acontece em cerca de 80%. As mulheres que desejem engravidar devem ser aconselhadas a planejar a gravidez numa fase de remissão estável, se possível (SCHULZE H, et al., 2014).

Este trabalho teve como objetivo compreender e descrever um caso de uma paciente em idade fértil, portadora de DC, que manifestou desejo de engravidar e sobre a sequência de acompanhamento e tratamentos realizados durante o período gestacional trazendo uma abordagem descritiva e pautada na literatura.

DETALHAMENTO DO CASO

Paciente feminino, nulípara, 22 anos, apresentando emagrecimento, dor abdominal, diarreia mucossanguinolenta nos últimos meses. Atendida em consultório de gastroenterologista, teve diagnóstico de Doença de Crohn, por colonoscopia-histopatológico, e iniciado Mesalazina e Prednisona. Como apresentou recidivas frequentes, após um ano foi suspenso Mesalazina e iniciado Adalimumabe e mantido Prednisona. O quadro se manteve estável, com melhora dos sintomas e diminuição do número de evacuações diárias.

Após 3 anos do início do tratamento, paciente manifestou desejo de engravidar, tendo sido suspenso Adalimumabe e reiniciado Mesalazina. Depois de sete meses teve recaída da doença, repetido colonoscopia, evidenciando doença em atividade, sendo suspenso Mesalazina e iniciado Vedolizumabe, inicialmente cada 8 semanas. Mantendo quadro estável nos próximos três anos, com acompanhamento regular. Com 28 anos, retorna com diagnóstico de gravidez de 6 semanas, tendo suspenso por conta própria o Vedolizumabe. Na avaliação com gastroenterologista foi reiniciado uso da Mesalazina e Prednisona.

Com 17 semanas de gestação apresentou recidiva da doença, com cerca de 30 evacuações/dia, fezes mucossanguinolentas, dor abdominal, náuseas e emagrecimento, sendo reintroduzido o Vedolizumabe, como monoterapia. Com sintomas parcialmente controlados e recidivas eventuais, quando referia até 10

evacuações/dia, às vezes com sangue, necessitando antecipar dose do Vedolizumabe. Neste período os valores de calprotectina eram cerca de 6000mcg/dl. Após cerca de três semanas a paciente estava assintomática. Valores da calprotectina de 618 mcg/dl no terceiro trimestre da gestação. Restante da gestação sem intercorrência, mantendo cerca de 4 evacuações/dia, parto cesariana a termo, com recém-nascido sem comorbidades.

Dentro do período do puerpério apresentou proctalgia intensa, 7 evacuações/dia, úlcera anal e hemorróida. Após internação hospitalar e realização de hemorrodectomia e debridamento de úlcera anal, manteve-se estável. O recém-nascido evoluiu sem intercorrências, com ganho ponderal e desenvolvimento neuropsicomotor adequados.

Esse relato de caso foi apreciado e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP), CAAE 58849022.5.0000.5495 e número do parecer 5.446.462, tendo a concordância do paciente com a assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

DISCUSSÃO

No que tange a respeito da gravidez, sabe-se que ocorrem alterações fisiológicas, a fim de preparar e moldar a gestante para o parto, a exemplo aumento de absorção de nutrientes alimentares para fornecer suporte calórico adequado para o bom desenvolvimento fetal. Contudo, patologias podem tornar esse cenário conturbado, como é o caso das doenças que afetam a fisiologia intestinal, como DC e a RCU (CASADO MP1 MPB e SIERRA GMD, 2021).

A DC, especificamente, possui em sua fisiopatologia uma inflamação transmural das camadas intestinais, podendo acometer de forma descontínua toda a extensão do trato gastrointestinal, causada principalmente por um descontrole do sistema imune do portador. Esse descontrole se associa a predisposição genética com polimorfismos do gene NOD-2, que resultam em ativação excessiva de linfócitos, fazendo com que não sejam capazes de reconhecer micróbios intestinais, predispondo assim, a entrada de bactérias comensais e resultando em resposta inflamatória crônica. Por isso, a principal manifestação clínica da doença é mediante uma síndrome disabsortiva, tornando inevitáveis quadros de diarreia crônica e hipovitaminoses acompanhadas por outras deficiências nutricionais que afetam diretamente na nutrição da paciente gestante e, por conseguinte do feto em formação (KUMAR V, et al., 2023).

Em se tratando do uso de medicamentos durante a gestação, os salicilatos e corticosteroides foram os mais utilizados. Embora em menor quantidade também se utilizaram outros medicamentos como imunossupressores, antibióticos e biológicos. Destes últimos, destacam-se os inibidores de TNF- α como Infliximabe (IFX), Adalimumabe (ADA) e Certolizumabe (CZP) que são fármacos seguros para gestação e lactação, entretanto, ultrapassam a barreira transplacentária e necessitam de atenção referente a vacinação e cuidados perinatais pois são moléculas com potencial de imunogenicidade no organismo (WU RY, et al., 2023).

Nesse cenário, uma abordagem do âmbito dessa patologia é a utilização de anticorpo monoclonal, o qual é feito com intuito de reduzir o quadro clínico no período gestacional das doenças inflamatórias intestinais. Sabe-se que medicamentos como Vedolizumabe, Adalimumabe e Ustekinumab são correspondentes a ação em células específicas do controle inflamatório, como linfócitos T e também agem no controle de citocinas, como interleucinas 6, 12, 22 e 23, o qual todos esses componentes são chave para a evolução da patologia. Contudo, a indicação e a utilização da medicação pode ser alterada, a fim de obter resultados mais positivos, pois como no caso descrito, houve a necessidade de alteração da medicação para ter um quadro mais satisfatório. No entanto, vale ressaltar que o cenário gestacional é visto como um alerta, haja vista ter a probabilidade de malformações congênitas, prematuridade e natimorto (CASADO MPB e SIERRA GMD, 2021; RONCHETTI C, et al., 2022; WU RY, et al., 2023).

Até o presente momento, os estudos que utilizam anticorpo monoclonal para tratamento de gestante com quadro de doença inflamatória intestinal encontraram desfechos positivos para o conceito e a progenitora, enfatizando controle melhor do quadro patológico, otimização no ganho de peso e melhor desfecho do parto.

Contudo, alguns efeitos colaterais e a insatisfatória resposta do fármaco escolhido são impecilhos no decorrer do tratamento no período gestacional, como ocorre no panorama da descrição de caso (PRENTICE R, et al., 2022).

A terapia com imunomoduladores, como o Adalimumabe e Infliximabe tem sido utilizada no tratamento da DC ativa e grave. Ainda que implicações a longo prazo da exposição desses medicamento 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 (BRAGA A, et al., 2011).

As DII são temidas na vida das pessoas que as possuem, o que se intensifica quando associado ao desejo de engravidar. Por isso, assim como em todas as pacientes, as portadoras de DII que expressam tal desejo, devem receber um aconselhamento genético seguro e que lhe oferece confiança para que todas as informações pertinentes a associação da doença e gestação e a terapia apropriada para o quadro, seja incluída (PRENTICE R, et al., 2022; RONCHETTI C, et al., 2022). Assim, ao observar no estudo de caso apresentado, pode-se concluir que a consulta pré-concepcional com o especialista médico da DC é essencial para o desenvolvimento de uma gestação segura. O estudo expôs sobre a alteração na terapia necessária para remissão da ativação da doença a partir do momento em que a paciente manifestou desejo de engravidar. Ao manifestar tal desejo, o médico responsável alterou o medicamento Adalimumabe pelo Mesalazina, uma vez que este é primeira linha de escolha para pacientes gestantes, mas com a recidiva da doença o Adalimumabe foi reintroduzido, com boa evolução do quadro até fim período gestacional.

A Mesalazina é uma droga derivada salicílica, logo, seu princípio ativo é o ácido 5-aminossalicílico (5-ASA). Foi considerada categoria B pela *Food Drug Administration* (FDA), sendo segura para utilização durante a gestação, sem possuir efeitos prejudiciais ao feto, ainda que possa ultrapassar a barreira transplacentária. Entretanto, se a medicação for utilizada em altas doses, existe um risco do recém nascido apresentar uma patologia denominada nefrite intersticial (CORREIA LM, et al., 2010).

Apesar de ainda ser um tema com grandes debates, há estudos que mencionam que as doenças autoimunes, principalmente aquelas cuja resposta é mediada por TH1 como a DC, tem um potencial de melhora durante o período da gestação. Porém, outros estudos demonstraram o aumento de um marcador de inflamação, a calprotectina, em pacientes gestantes de um grupo controle (RONCHETTI C, et al., 2022). Assim, pode-se correlacionar o caso estudado com os dados da literatura, uma vez que a paciente estudada, apresentou níveis sérios da calprotectina iguais a 618 mcg/DI, ou seja, acima dos valores de referência esperados para sexo e idade, revelando assim, a confirmação de uma doença intestinal ativa.

Como relatado em literatura, o anticorpo monoclonal Vedolizumabe é uma das opções efetivas para tratamento das DII, pois agem nas IgG1 humano contra a integrina $\alpha 4\beta 7$, reduzindo conseqüentemente a inflamação e os sintomas apresentados. Porém, devido aos poucos estudos acerca dos efeitos maléficos durante o período gestacional, essa opção é utilizada como última escolha, quando não se consegue controlar a doença com a terapia convencional comprovados (RONCHETTI C, et al., 2022; WU RY, et al., 2023). Ao correlacionar o descrito com o estudo realizado, há de se concluir sobre a efetividade do tratamento com essa medicação durante o período gestacional, sem qualquer efeito deste sobre o feto. Ao apresentar diagnóstico de gravidez, foi alterado o plano terapêutico da paciente visando bem estar materno-fetal, sendo instituído apenas o aminossalicilato mesalazina. Contudo houve recidiva e agudização da doença, necessitando como forma alternativa, ser reintroduzido o Vedolizumabe, um medicamento com efetividade e efeito não teratogênico.

Ainda sobre tratamento, um estudo representativo acerca do uso do Adalimumabe durante a gravidez, demonstrou que a associação desse tratamento e da gestação desenvolveram quadros de eventos adversos na gravidez, como aborto espontâneo, parto prematuro, natimorto e anomalias congênitas. Não é claro se esses eventos ocorreram majoritariamente devido ao uso desse imunobiológico mas, por ultrapassar a barreira transplacentária, deve ser descontinuado em torno da 24ª semana de gestação (HART A, et al., 2023; RONCHETTI C, et al., 2022). Desse modo, pode-se analisar que houveram embasamento científicos concisos durante o tratamento da paciente desse estudo. Isso se dá pelo fato de que ao expressar o desejo de

maternidade, houve substituição da terapia com Adalimumabe pela Mesalazina, que é a primeira linha de tratamento para DC na gestação. Ao perceber uma recidiva da doença e possível complicação materna, retornou uso do Vedolizumabe, que também pode ser introduzido nesses casos e todo esse processo evoluiu com uma gestação sem intercorrências e com o nascimento de uma criança saudável e livre de eventos adversos vindos da gestação.

Além do mencionado, estudos apontam sobre a necessidade do controle de remissão da doença no período pré-concepcional devido a associação de aumento em até três vezes os quadros de aborto, prematuridade, baixo peso ao nascer e natimortos em mães com DII. Além da importância da consulta previamente a concepção, é também necessário a adesão adequada ao tratamento para que se possa ter remissão da atividade da doença. Desse modo, no estudo apresentado a paciente realizou consulta antes da concepção e obteve as informações necessárias relacionadas a doença e período gestacional, além de ter seguido corretamente o plano terapêutico proposto. Por isso, podemos associar que a adequada adesão ao tratamento foi responsável pelo nascimento de uma criança a termo, saudável e com bom desenvolvimento neuropsicomotor.

O controle da atividade da doença antes da concepção e durante a gravidez é fundamental para otimizar a saúde materna e fetal. Uma abordagem multidisciplinar envolvendo obstetra e gastroenterologista e educação sobre gravidez são componentes essenciais do tratamento de qualquer mulher jovem com DII (FERRERO S e RAGNI N, 2004). Os médicos têm de explicar às doentes se e como a doença ativa pode afetar o crescimento fetal e o resultado gestacional. As pacientes também devem ser informadas sobre os potenciais efeitos dos medicamentos, sendo a maioria considerada benéfica durante a gravidez e amamentação para o controle da inflamação. Considerando a falta de dados controlados para várias questões importantes, os médicos e pacientes precisam tomar decisões considerando os riscos e benefícios (YARUR A e KANE SV, 2013).

Podemos considerar que o desejo de portadoras de DII engravidar é um grande desafio, embora já existem diversos estudos que comprovam um tratamento eficaz e sem efeitos adversos ao binômio mãe-feto, como é o caso dos aminossalicilatos e imunomoduladores. Assim, para o bom desenvolvimento da gestação, e conseqüentemente do feto, são necessárias consultas com o gastroenterologista para individualização de cada caso e instituição da terapia adequada àquela paciente, além da adesão correta ao tratamento e orientações. A gravidez na DC é ocorrência que demanda atenção especializada, complexa, multiprofissional, envolvendo obstetra, gastroenterologista, cirurgião e nutricionista, a fim de garantir gestação normal e recém-nascido sem complicações. Por fim, estudos estão sendo desenvolvidos e reformulados a fim de auxiliar na remissão das DII para que haja completa segurança de mãe e filho, do período pré-concepcional até o nascimento deste (LE COSQUER G, et al., 2022; SOBRADO LF, et al., 2022).

REFERÊNCIAS

1. BRAGA A, et al. Doença inflamatória intestinal - Doença de Crohn e gravidez: relato de caso. Rev. Bras. Ginecol. Obstet., 2011; 33(4).
2. CARVALHO GF. Leptina sérica, calprotectina fecal e composição corporal em pacientes com Doença de Crohn. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) - Faculdade de Farmácia, Universidade Federal de Minas Gerais. Belo Horizonte, 2022; 90.
3. CASADO MPB e SIERRA, GMD. Abordaje terapéutico de la enfermedad de Crohn en embarazo y obesidad. Rev. OFIL-ILAPHAR, Madrid, 2022; 32(3): 307-308.
4. CORREIA L, et al. Doença Inflamatória Intestinal e Gravidez – relatos de dois casos de uso de infliximab e revisão da literatura. GED, 2010; 29(1): 23-28.
5. FERRERO S e RAGNI N. Inflammatory bowel disease: management issues during pregnancy. Arch Gynecol Obstet., 2004; 270(2): 79-85.
6. HART A, et al. Observational data from the adalimumab post-marketing PYRAMID registry of patients with Crohn's disease who became pregnant: A post hoc analysis. United European Gastroenterol J., 2022; 10(5): 485-495.

7. HELLSING C, et al. Delivery mode and risk of gastrointestinal disease in the offspring. *Acta Obstet Gynecol Scand.*, 2022; 101(10): 1146-1152.
8. KOTZE P, et al. Reindução da Remissão Clínica com Adalimumabe após Interrupção do Tratamento: Uma Alternativa no Manejo da Doença de Crohn. *Rev bras Coloproct Abril/Junho*, 2010; 30(2): 135-140.
9. LE COSQUER G, et al. A Rare Pregnancy-related Complication of Crohn's Disease: Diagnosis and Treatment. *Gastroenterology*, 2022; 163(3): 586-587.
10. PRENTICE R, et al. Preconception, antenatal and postpartum management of inflammatory bowel disease. *Aust J Gen Pract.*, 2022; 51(10): 747-753.
11. KUMAR V, et al. Patologia-Bases Patológicas das Doenças. *GEN Guanabara Koogan*; 2023; 10: 1447-1455.
12. ROLDI N, et al. , Tratamento da doença de Crohn durante a gravidez. *Rev Soc Bras Clin Med.*, 2017; 15(1): 68-72.
13. RONCHETTI C, et al. Inflammatory Bowel Disease and Reproductive Health: From Fertility to Pregnancy-A Narrative Review. *Nutrients*, 2022; 14(8): 1591.
14. SCHULZE H, et al. Review article: the management of Crohn's disease and ulcerative colitis during pregnancy and lactation. *Aliment Pharmacol Ther*, 2014; 40: 991-1008.
15. SOBRADO LF, et al. Fournier's Gangrene During Pregnancy in a Patient with Crohn's Disease. *Rep.*, 2022; 23: e934942.
16. STROIE T, et al. Health-Related Quality of Life in Patients with Inflammatory Bowel Disease in Clinical Remission: What Should We Look For?. 2022; 58(4): 486.
17. TRUTA B. Therapeutic drug monitoring in inflammatory bowel disease: At the right time in the right place. *World J Gastroenterol.*, 2022; 28(13): 1380-1383.
18. WALSHAM NE e SHERWOOD RA. Fecal calprotectin in inflammatory bowel disease. *Clin Exp Gastroenterol.*, 2016; 9: 21-9.
19. WANG G, et al. A Novel Decision Aid Improves Quality of Reproductive Decision-Making and Pregnancy Knowledge for Women with Inflammatory Bowel Disease. *Dig Dis Sci.*, 2022; 67(9): 4303-4314.
20. YARUR A e KANE SV. Update on pregnancy and breastfeeding in the era of biologics. *Dig Liver Dis.*, 2013; 45(10): 787-794.
21. WU RY, et al. Elevated IL-6 and IL-22 in Early Pregnancy Are Associated with Worse Disease Course in Women with Inflammatory Bowel Disease. *Int J Mol Sci.*, 2022; 23(18): 10281.
22. ZALTMAN C, et al. Diretrizes de doença de Crohn. *International journal of inflammatory bowel disease*, 2018; 4(1): 28-37.