

Tratamento da doença de Crohn durante a gravidez

Treatment of Crohn's disease during pregnancy

Natácia Cancian Roldi¹, Luan Gramelich Pogian¹, Thaisa de Moraes Ribeiro¹

Recebido da Santa Casa de Misericórdia de Vitória, Vitória, ES, Brasil.

RESUMO

A doença de Crohn é uma doença inflamatória intestinal, que pode acometer todo o tubo digestivo, principalmente o íleo, o cólon e a região perianal. Praticamente não há diferença de incidência entre os sexos, sendo mais comum entre judeus e brancos, e com maior incidência na faixa etária de 14 a 24 anos, acometendo mulheres em idade fértil. O uso de medicamentos durante o período de concepção e gravidez é causa de grande preocupação para médicos e pacientes. Com objetivo de analisar o tratamento da doença de Crohn durante a gravidez, foi elaborada uma revisão da literatura recente. Em geral, a maioria dos medicamentos utilizados no tratamento das doenças inflamatórias intestinais não está associada a efeitos adversos significativos, e manter a saúde da mãe continua a ser uma prioridade no manejo destas pacientes. O tratamento inclui as seguintes classes de medicamentos: aminossalicilatos, antibióticos, corticosteroides, imunomoduladores e drogas anti-TNF-alfa. O metotrexato e a talidomida são comprovadamente teratogênicos, sendo ambos contraindicados durante a gravidez e o aleitamento. Portanto, a maioria dos medicamentos utilizados para o tratamento da doença de Crohn é compatível com a gravidez. Manter a doença em remissão é o principal fator determinante de um bom prognóstico para a gestação.

Descritores: Complicações na gravidez; Doença de Crohn; Doenças inflamatórias intestinais; Fármacos gastrointestinais

ABSTRACT

Crohn's disease is an inflammatory bowel disease, which may affect the entire gastrointestinal tract, especially the ileum, colon and perianal region. There is virtually no difference in the incidence between the genders, with it being more common among Jews and white people, with a higher incidence in the age group from 14 to 24 years, affecting women of childbearing age. The use of

drugs during the period of conception and pregnancy is a cause of great concern to physicians and patients. In order to analyze the treatment of Crohn's disease during pregnancy, a review of recent literature was performed. In general, most drugs used in the treatment of inflammatory bowel disease is not associated with significant adverse effects, and to keep the mother's health remains a priority in the management of these patients. The treatment includes the following drug classes: aminosalicylates, antibiotics, corticosteroids, immunomodulators, and anti-TNF- α drugs. Methotrexate and thalidomide proved to be teratogenic, with both being contraindicated during pregnancy (and breastfeeding). Therefore, most of the medications used to treat Crohn's disease are compatible with pregnancy. To keep the disease in remission is the main determinant of a good prognosis for pregnancy.

Keywords: Pregnancy complications; Crohn's disease; Inflammatory bowel diseases; Gastrointestinal agents

INTRODUÇÃO

A doença de Crohn é uma doença inflamatória intestinal, que pode acometer todo o tubo digestivo, principalmente o íleo, o cólon e a região perianal.^(1,2) Trata-se de uma enfermidade crônica, com períodos de exacerbação e remissão, decorrente de uma interação entre fatores genéticos, ambientais e imunológicos. A etiologia precisa é desconhecida, e uma terapia causal ainda não está disponível.⁽³⁾

O quadro clínico mais comum consiste em diarreia, obstrução intestinal, dor abdominal, formação de fístulas, abscessos e fissuras, que dependem da extensão, da localização e da gravidade da inflamação.⁽⁴⁾

Não existe exame padrão-ouro para o diagnóstico da doença de Crohn. O diagnóstico é confirmado pela avaliação clínica e uma combinação de investigações radiológicas, endoscópicas, histológicas e bioquímicas.⁽³⁾

A incidência da doença de Crohn tem aumentado de forma significativa, de 4,1, no período entre 1978 e 1982, para 10,7 por 100 mil pessoas-ano, entre 1998 a 2002.⁽²⁾ Praticamente não há diferença de incidência entre os sexos, sendo a doença mais comum entre judeus e brancos, com a maioria dos casos surgindo antes dos 30 anos, mas com maior incidência entre os 14 e 24 anos,⁽¹⁾ acometendo mulheres em idade fértil. Há também um segundo pico de incidência, menos frequente, entre a quinta e a sexta década.

Por se tratar de uma doença com incidência crescente e com pico de incidência em adultos jovens, têm sido cada vez mais

1. Escola Superior de Ciências, Santa Casa de Misericórdia de Vitória, Vitória, ES, Brasil.

Data de submissão: 30/04/2015 – Data de aceite: 09/01/2017

Fonte de financiamento: não há.

Conflito de interesse: não há.

Endereço para correspondência:

Natácia Cancian Roldi

Avenida Nossa Senhora da Penha, 2.190 – Santa Luiza

CEP: 29045-402 – Vitória, ES, Brasil

Tel.: (27) 3334-3500 – E-mail: nataciacancian@hotmail.com

frequentes gestantes com doença de Crohn. Algumas das preocupações em relação às gestantes com doença de Crohn são a morbimortalidade neonatal, a ocorrência de malformações congênitas e a exacerbação da doença durante este período. Logo, é uma condição clínica, cuja gestão requer uma grande dose de atenção.⁽⁵⁾

O uso de medicamentos durante o período de concepção e gravidez é causa de grande preocupação para médicos e pacientes. A manutenção da saúde da mãe continua a ser uma prioridade na gestão destas pacientes.⁽⁶⁾ Assim, a conduta deve ser diferenciada, a fim de melhor conduzir a gestação, evitando intercorrências.

Neste sentido, é apresentada aqui uma revisão do tratamento da doença de Crohn, durante a gravidez, por meio de literatura recente, avaliando os medicamentos disponíveis para o tratamento da referida doença durante a gravidez e analisando tais medicamentos quanto aos efeitos positivos e negativos sobre a gestação.

TRATAMENTO DA DOENÇA DE CROHN DURANTE A GRAVIDEZ

A doença de Crohn muitas vezes torna-se clinicamente evidente antes ou durante da idade fértil. Conseqüentemente, as mulheres grávidas com doença de Crohn preocupam-se com os potenciais efeitos do tratamento medicamentoso sobre os resultados obstétricos, e seus médicos devem considerar cuidadosamente os riscos e benefícios do tratamento, pois, ainda que o feto possa se beneficiar das drogas, por meio da redução da atividade da doença, a terapia também pode levar a resultados adversos ao nascimento.⁽⁷⁾

Há evidências de que a doença de Crohn tem aumentado sua incidência ao longo dos últimos 30 anos, com uma taxa ainda maior em mulheres. Além disso, a doença inflamatória intestinal tornou-se uma condição muito mais bem conduzida ao longo das duas últimas décadas, uma vez que terapias mais eficazes tornaram-se disponíveis. A doença de Crohn, por si só, não representa um risco para a gravidez; os estudos demonstram que a doença ativa ou sua exacerbação é que estão associadas a maus resultados obstétricos. Como resultado, o controle eficaz da atividade da doença é de vital importância durante a gravidez.⁽⁸⁾

Em geral, a maioria dos medicamentos utilizados no tratamento das doenças inflamatórias intestinais não está associada a efeitos adversos significativos, e manter a saúde da mãe continua a ser uma prioridade no manejo destas pacientes.⁽⁶⁾

Infelizmente, não existem diretrizes específicas descrevendo exatamente como um médico deva tratar a doença durante a gravidez de forma mais segura e eficaz, provavelmente devido ao fato de serem raros os estudos prospectivos que examinam os efeitos dos medicamentos em gestações.⁽⁸⁾ A doença de Crohn é multissistêmica, normalmente tratada com mais de uma classe de medicamento, razão pela qual é difícil atribuir a uma droga específica determinado efeito adverso. Além disso, não se pode excluir a possibilidade de que o mau resultado da gestação se deva à doença ativa.

O tratamento da doença de Crohn durante a gravidez inclui as seguintes classes de medicamentos: aminossalicilatos,

antibióticos, corticosteroides, imunomoduladores (metotrexato, azatioprina/6-mercaptopurina, ciclosporina/tacrolimus e talidomida) e drogas anti-fator de necrose tumoral alfa (TNF- α ; infliximabe, adalimumabe e certolizumabe).⁽⁸⁾

Para que um medicamento seja claramente associado a anomalias congênitas, tal anomalia deve ser vista repetidamente – fenômeno não demonstrado com qualquer medicação para doença inflamatória intestinal, exceto metotrexato e talidomida, ambos contraindicados durante a gravidez e o aleitamento. A maioria dos medicamentos utilizados para o tratamento da doença de Crohn é compatível com a gravidez.⁽⁹⁾

As principais drogas utilizadas na gravidez para o tratamento da doença de Crohn, segundo a classificação da *Food and Drug Administration* (FDA) e do *European Crohn's and Colitis Organisation* (ECCO), e conforme sua segurança na gestação estão apresentadas na tabela 1.

O prognóstico da doença de Crohn durante a gravidez tende a ser semelhante ao da população em geral se a concepção ocorrer durante a fase inativa da doença. Cerca de um terço das pacientes tem reincidência da doença durante a gravidez, especialmente durante o primeiro trimestre ou no período pós-parto. Se a doença estiver ativa no momento da concepção, sua atividade tende a persistir ou piorar em aproximadamente dois terços das pacientes. Estas devem ser informadas de que o melhor momento para engravidar é quando a doença está estável ou não apresentou surtos por vários meses antes da concepção. A paciente deverá continuar o seguimento com seu gastroenterologista em todo o decorrer da gravidez.⁽¹⁰⁾

Em caso de doença estável inativa de longa data, tenta-se interromper qualquer tratamento durante a gravidez. Se não, o ideal é analisar os benefícios e os riscos do tratamento para cada caso.⁽¹¹⁾

Estudos em pacientes com doença inflamatória intestinal têm demonstrado resultados variáveis na incidência de parto prematuro. A doença ativa durante a gravidez pode estar associada a um risco aumentado de malformações congênitas, abortos espontâneos, restrição do crescimento fetal, baixo peso ao nascer, parto prematuro e natimortos.⁽¹⁰⁾

Aminossalicilatos

Os aminossalicilatos utilizados para tratar a doença de Crohn incluem sulfassalazina e mesalazina. A análise de estudos com sulfassalazina e mesalazina durante a gravidez não indicou qualquer aumento significativo na prevalência de anomalias congênitas, baixo peso ao nascer, ou outros resultados ruins relacionados à gravidez. O uso desses medicamentos durante a lactação tem sido associado à diarreia em crianças; por isso, as pacientes devem ter cuidado durante a amamentação.⁽¹⁰⁾

Embora a sulfapiridina compita com a bilirrubina pelo sítio de ligação da albumina, não há relatos que indicam um maior risco de *kernicterus* em recém-nascidos de mães expostas a sulfassalazina. A terapia de substituição de ácido fólico é recomendada devido a um efeito antagonista da sulfassalazina, que interage com os transportadores de membrana das células. A mesalazina em doses convencionais é segura durante a gravidez, enquanto doses mais elevadas aumentam o risco de nefrite intersticial no

Tabela 1. Tratamento medicamentoso da doença inflamatória intestinal e riscos durante a gestação

Medicação	Categoria (FDA)	Classificação (ECCO)	Recomendações clínicas
Aminossalicilatos	B	Seguros	Não há aumento do risco. Combinar sulfasalazina com suplementos de ácido fólico
	C	Seguros	Formulações de mesalazina revestidas com dibutilftalato aumentam o risco de malformações do trato urogenital masculino associadas ao dibutilftalato
Metronidazol	B	Provavelmente seguro	Sem anomalias ao nascimento. Estudo caso-controle de base populacional descobriu que bebês de mulheres expostas ao metronidazol no segundo ou terceiro mês de gravidez tinham maiores taxas de lábio leporino com ou sem fenda palatina
Quinolonas	C	Provavelmente seguras	Alterações musculoesqueléticas em estudos com animais. Os dados em humanos não mostram aumento nas taxas de aborto ou malformações congênitas. Devem ser evitadas no primeiro trimestre, devido ao potencial aumento do risco de artropatias
Anti-TNF- α	B	Provavelmente seguros	Nenhuma transferência para o embrião/feto no primeiro trimestre. Podem ser usados nos dois primeiros trimestres da gravidez e durante a lactação
Corticosteroides	C	Seguros	O uso durante o primeiro trimestre está associado ao aumento do risco de fenda oral no recém-nascido. Aumento do risco de insuficiência adrenal
Ciclosporinas	C	Provavelmente seguras	Não parece ser um grande agente teratogênico
Azatioprina	D	Segura	Pode ser continuada para manter a remissão durante a gestação
Metotrexato	X	Contraindicado	Contraindicado durante a gestação. Deve ser interrompido de 3-6 meses antes da concepção
Talidomida e lenalidomida	X	Contraindicados	Contraindicados durante a gestação

Fonte: Vermeire et al.⁽¹¹⁾ FDA: *Food and Drug Administration*; ECCO: *European Crohn's and Colitis Organisation*; TNF- α : fator de necrose tumoral alfa.

recém-nascido. No entanto, não tem sido relatada teratogenicidade para esta droga.⁽⁵⁾

Em dois estudos separados com mulheres que tomavam 2 a 3g de 5-aminossalicilatos por dia, tanto para doença de Crohn como para colite ulcerativa, não houve maior incidência de anomalias fetais nas mulheres expostas do que em não expostas.⁽¹²⁾

Antibióticos

O uso de antibióticos pode ser necessário em algum momento durante o tratamento da doença de Crohn. O metronidazol é uma droga teratogênica, fetotóxica e cancerígena em ratos, porém não parece estar associada a efeitos teratogênicos em humanos.⁽⁵⁾

Os antibióticos utilizados como padrão para induzir remissão da doença de Crohn são a ciprofloxacina e o metronidazol. Pequenos estudos relataram que ambos produziram taxas de remissão da doença de cerca de 70% em 1 ano. No entanto, em estudos de comparação com os corticosteroides, não foram claramente identificados quaisquer benefícios adicionais dos antibióticos para a doença de Crohn leve a moderada. Pesquisas adicionais são necessárias para esclarecer essa questão.⁽¹³⁾

Embora não venham sendo relatados efeitos adversos em relação ao uso da ciprofloxacina, sua utilização durante a gravidez deve ser evitada, pois fluoroquinolonas têm sido associadas à toxicidade da cartilagem em estudos em animais, e a artralgias/tendinite em estudos em humanos. Como alternativa, os anti-

óticos macrolídeos não foram associados a aumento da incidência de malformação congênita, aborto ou natimortos.⁽¹⁰⁾

Corticosteroides

O tratamento da doença de Crohn geralmente é iniciado com doses de prednisona entre 40 e 60mg por dia; doses mais elevadas raramente são mais eficazes. A dose deve ser reduzida ao longo de semanas a meses. Mesmo com essa redução paulatina, deve-se tentar minimizar a duração do tratamento com corticosteroides. Quando os sintomas melhorarem, deve-se reduzir a dose de prednisona em 5 a 10mg por semana, até atingir a dosagem de 15 a 20mg por dia. Esta dosagem é, então, reduzida em 2,5 a 5mg por semana, até que a droga seja interrompida. O objetivo do tratamento é remover os corticosteroides dentro de um intervalo relativamente curto, enquanto a doença se mantém em remissão.⁽¹³⁾

Os corticosteroides têm sido associados a um aumento da taxa de aborto espontâneo, baixo peso ao nascer e fenda palatina em estudos com animais, mas não há evidências de tais efeitos em estudos com seres humanos.⁽¹⁰⁾ A prednisolona é a droga de escolha, devido à menor exposição fetal, quando comparada à betametasona e à dexametasona.⁽⁵⁾ O uso dos corticosteroides só deve ser empregado quando bem indicado, mas deve ser evitado no primeiro trimestre.⁽⁶⁾

Imunomoduladores

Apesar das tiopurinas serem categoria D da FDA, os dados disponíveis (principalmente com base na experiência em pacientes transplantados) sugerem que estas drogas são seguras e bem toleradas durante a gravidez,⁽¹³⁾ sendo utilizadas em uma tentativa de retirar os corticosteroides e de manter o paciente em estado de remissão.⁽¹⁴⁾ A maioria dos estudos é a favor da manutenção da droga durante a gravidez, porém uma paciente que nunca usou azatioprina/6-mercaptopurina não deve fazê-lo pela primeira vez durante a gravidez, uma vez que o risco de leucopenia e pancreatite é imprevisível.⁽⁶⁾ A reativação da doença durante a gravidez pode ser muito mais deletéria para o feto do que qualquer risco potencial da medicação.⁽¹⁵⁾

A ciclosporina é considerada arriscada quando administrada a mulheres grávidas, em razão de sua toxicidade renal e hepática, e só é recomendada em graves situações em que as pacientes não respondem ao tratamento com outros imunomoduladores.⁽⁵⁾ O uso desta medicação parece estar mais bem empregado para o tratamento da colite ulcerativa grave como um meio de evitar uma cirurgia de urgência.⁽⁹⁾

Em nove relatos de caso de gestações em pacientes expostas à ciclosporina com colite ulcerativa, nenhuma influência no resultado fetal foi demonstrada em três nascimentos; baixo peso ao nascer foi observado em dois nascimentos; ocorreu um aborto espontâneo; insuficiência placentária foi suspeitada em outro (a criança desenvolveu hemorragia intracerebral e Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo); e não foram obtidos dados para avaliação de dois. Não há dados disponíveis sobre o uso de Ciclosporina em pacientes grávidas com doença de Crohn.⁽¹⁶⁾

O metotrexato, por ser um antagonista do ácido fólico e, portanto, teratogênico, é contraindicado durante a gravidez.⁽¹⁰⁾ Tendo em vista a teratogenicidade bem documentada da talidomida, seu uso também é contraindicado durante a gestação. É consenso entre todos os autores que estes dois medicamentos imunomoduladores são absolutamente contraindicados durante a gravidez.⁽¹¹⁾

Embora a lenalidomida pareça ser menos teratogênica em estudos com animais, exibindo propriedades teratogênicas apenas em coelhos e em doses equivalentes à toxicidade materna, devido à sua analogia estrutural com a talidomida e à falta de estudos que demonstrem sua segurança, o uso dessa droga é contraindicação absoluta em gestantes ou pacientes que desejam engravidar.⁽¹¹⁾

Drogas anti-TNF- α

As verdadeiras implicações, a curto e longo prazo, da exposição aos agentes anti-TNF- α durante o período neonatal são ainda desconhecidas. No entanto, as terapias biológicas parecem ser seguras na gravidez, uma vez que nenhum aumento do risco de malformações foi demonstrado. Os limitados resultados clínicos disponíveis sugerem que os benefícios do infliximabe e do adalimumabe, na obtenção de resposta e na tentativa de manter a remissão em pacientes grávidas com doença inflamatória intestinal, podem superar os riscos teóricos da exposição ao medicamento para o feto.⁽⁹⁾ Juntamente dos corticosteroides, é a classe de escolha para indução da remissão da doença.⁽¹⁷⁾

A decisão de usar anti-TNF- α como terapia durante a gravidez deve ser tomada analisando-se cada caso. No caso de mulheres com doença em curso complicada, em que terapias biológicas têm sido os únicos agentes para induzir e manter a remissão, a terapia deve ser provavelmente continuada durante a concepção e a gravidez.⁽⁹⁾ O uso de infliximabe e adalimumabe deve ser minimizado no terceiro trimestre (idealmente deve-se interromper a medicação em torno da trigésima semana de gestação), por conta das altas taxas de transferência placentária. Se for preciso iniciar uma droga anti-TNF- α durante a gravidez, o certolizumabe pode ser a escolha ideal, por sua baixa taxa de transferência placentária.⁽⁶⁾

TIPO DE PARTO

O tipo de parto deve ser prioritariamente decidido por necessidade e indicação obstétrica, mas também em conjunto com o gastroenterologista e/ou o cirurgião colorretal.⁽¹⁶⁾ Em comparação com a população em geral, as pacientes com doença de Crohn são mais frequentemente submetidas à cesariana – com taxas de cesariana crescentes após o primeiro parto.⁽¹²⁾

As exceções para a indicação obstétrica do parto são a doença perianal ativa e a presença de uma bolsa ileoanal. Se uma paciente tem doença perianal inativa ou não tem história de doença perianal, não há aumento do risco para doença perianal após parto vaginal. No entanto, se a paciente tem a doença perianal ativa, pode-se agravar a lesão com um parto vaginal. Estudo observou aumento da incidência da doença perianal após a episiotomia, mas isso não foi repetido em outros estudos.⁽⁶⁾

Pacientes com colostomia ou ileostomia podem ter parto vaginal. Uma pesquisa recente indicou que pacientes com doença inflamatória intestinal têm mais problemas com a persistência de incontinência fecal após o parto vaginal em comparação com os controles.⁽¹⁶⁾

CIRURGIA

Intervenções cirúrgicas durante a gravidez estão relacionadas a altas taxas de abortos espontâneos e natimortos. Deve-se dar preferência para o tratamento medicamentoso da doença de Crohn ativa durante a gravidez. Reserva-se a cirurgia para casos de emergências significativas, como, por exemplo, colite fulminante grave, megacólon tóxico, perfuração, obstrução ou hemorragia.⁽¹⁰⁾ Na paciente gravemente doente, a continuação da doença é um risco maior para o feto do que a intervenção cirúrgica.⁽¹⁶⁾

CONCLUSÃO

O tratamento da doença de Crohn durante a gravidez frequentemente é comprometido por conta da baixa adesão aos medicamentos. Isso se dá pelo receio das mães em relação às possíveis malformações congênitas. Os médicos também são relutantes em prescrever medicamentos potencialmente teratogênicos. O tratamento não deve ser interrompido, a não ser que a doença esteja estável e inativa por muito tempo. As pacientes

devem ser advertidas dos possíveis riscos ao feto quando a doença está em atividade.

As pacientes devem ser encorajadas a discutirem com seu obstetra, bem como com seu gastroenterologista e cirurgião antes da concepção, para que um plano de gestão da gravidez possa ser traçado conjuntamente. O principal objetivo antes da concepção deve ser a completa remissão da doença, por ser a condição que oferece o melhor resultado para a gestação. A atividade da doença no momento da concepção e durante a gravidez é um risco maior para o feto do que a maioria dos medicamentos utilizados para tratar a doença.

Antes da concepção, os médicos devem informar quaisquer possíveis riscos teratogênicos ou obstétricos associados a terapias atuais, ainda que a literatura recente sugira que os principais medicamentos utilizados para tratar a doença de Crohn são seguros durante a gravidez, exceto talidomida e metotrexato que são comprovadamente teratogênicos – logo, são proscritos para estas pacientes.

Portanto, apesar de não haver um consenso sobre o tratamento da doença de Crohn durante a gravidez, os estudos dão algumas opções viáveis de medicamentos, cada um com sua limitação. É consenso, porém, que manter a doença em remissão é o principal fator determinante de um bom prognóstico para a gestação.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos ao amigo Rafael Cavalcante do Carmo, pela revisão gramatical do trabalho, e a Maria Margareth Cancian Roldi, por ter compartilhado conhecimentos e generosamente ter colaborado com nossa pesquisa.

REFERÊNCIAS

- Manual Merck. Doença de Crohn [Internet]. [citado 2011 Abr 24]. Disponível em: <http://www.manualmerck.net/?id=134&cn=1120&ss=>
- Nielsen MJ, Norgaard M, Holland-Fisher P, Christensen LA. Self-reported antenatal adherence to medical treatment among pregnant women with Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2010;32(1):49-58.
- Van Assche G, Dignass A, Panes J, Beaugerie L, Karagiannis J, Allez M, Ochsenkühn T, Orchard T, Rogler G, Louis E, Kupcinskas L, Mantzaris G, Travis S, Stange E; European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO). The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Definitions and diagnosis. *J Crohns Colitis.* 2010;4(1):7-27.
- Brasil. Ministério da Saúde. Portaria SAS/MS n. 966, de 2 de outubro de 2014. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas. Doença de Crohn. [Internet]. Brasília: MS; 2007 [citado 2011 Abr 23]. Disponível em: <http://portalsaude.saude.gov.br/images/pdf/2014/dezembro/15/Doen--a-de-Crohn.pdf>
- Correia LM, Bonilha DQ, Ramos JD, Ambrogini O, Miszputen S. Inflammatory bowel disease and pregnancy: report of two cases treated with infliximab and a review of the literature. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2010;22(10):1260-4.
- Mahadevan UM. Pregnancy and inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Clin North Am.* 2009;38(4):629-49. Republished in: *Med Clin North Am.* 2010;94(1):53-73.
- Norgard B, Pedersen L, Christensen LA, Sorensen HT. Therapeutic drug use in women with crohn's disease and birth outcomes: a Danish Nationwide Cohort Study. *Am J Gastroenterol.* 2007;102(7):1406-13.
- Moffatt DC, Bernstein CN. Drug therapy for inflammatory bowel disease in pregnancy and the puerperium. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2007;21(5):834-47.
- Gisbert JP. Safety of immunomodulators and biologics for the treatment of inflammatory bowel disease during pregnancy and breast-feeding. *Inflamm Bowel Dis.* 2010;16(5):881-95.
- Longo SA, Moore RC, Canzoneri BJ, Robichaux, A. Gastrointestinal conditions during pregnancy. *Clin Colon Rectal Surg.* 2010;23(2):80-9.
- Vermeire S, Carbonnel F, Coulie PG, Geenen V, Hazes JM, Masson PL, et al. Management of inflammatory bowel disease in pregnancy. *J Crohns Colitis.* 2012; 6(8):811-23.
- Beaulieu DB, Kane S. Inflammatory bowel disease in pregnancy. *Gastroenterol Clin North Am.* 2011;40(2):399-413.
- Pithadia AB, Jain S. Treatment of inflammatory bowel disease (IBD). *Pharmacol Rep.* 2011;63(3):629-42.
- Lichtenstein GR, Hanauer SB, Sandborn WJ; Practice Parameters Committee of American College of Gastroenterology. Management of Crohn's disease in adults. *Am J Gastroenterol.* 2009;104(2):465-83.
- Mahadevan U, Kane S. American Gastroenterological Association Institute Technical review on the use of gastrointestinal medications in pregnancy. *Gastroenterology.* 2006;131(1):283-311.
- Van Assche G, Dignass A, Reinisch W, van der Woude CJ, Sturm A, De Vos M, Guslandi M, Oldenburg B, Dotan I, Marteau P, Ardizzone A, Baumgart DC, D'Haens G, Gionchetti P, Portela F, Vucelic B, Söderholm J, Escher J, Koletzko S, Kolho KL, Lukas M, Mottet C, Tilg H, Vermeire S, Carbonnel F, Cole A, Novacek G, Reinshagen M, Tsianos E, Herrlinger K, Oldenburg B, Bouhnik Y, Kiesslich R, Stange E, Travis S, Lindsay J; European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO). The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Special situations. *J Crohns Colitis.* 2010;4(1):63-101.
- Hutfless S, Almashat S, Berger Z, Wilson LM, Bonson E, Chen Q, Donath E, Herlong F, Puhan MA, Selvaraj S, Tuskey A, Vasilescu A, Bass EB, Worthington M, Shantha GP, Lazarev M. Pharmacologic Therapies for the Management of Crohn's Disease: Comparative Effectiveness [Internet]. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2014. [cited 2014 Jan 21]. Available from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK192961/>