

Leonardo Corrêa de Oliveira Rodrigues

**Interação da gestação na atividade da
doença inflamatória intestinal e sua
influência sobre o prognóstico
gestacional e na fecundidade**

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina
da Universidade de São Paulo para obtenção do
título de Mestre em Ciências

Área de concentração: Cirurgia do Aparelho Digestivo
Orientadora: Prof^a. Dra. Magaly Gemio Teixeira

São Paulo

2009

Livros Grátis

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Rodrigues, Leonardo Corrêa de Oliveira

Interação da gestação na atividade da doença inflamatória intestinal e sua influência sobre o prognóstico gestacional e na fecundidade / Leonardo Corrêa de Oliveira Rodrigues. -- São Paulo, 2009.

Dissertação(mestrado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Departamento de Gastroenterologia.

Área de concentração: Cirurgia do Aparelho Digestivo.

Orientadora: Magaly Gemio Teixeira.

Descritores: 1.Proctocolite 2.Doença de Crohn 3.Gravidéz 4.Enteropatias
5.Fertilidade

USP/FM/SBD-197/09

Esta dissertação está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journal Editors* (Vancouver)

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Serviço de Biblioteca e documentação. Guia de Apresentação de dissertações, teses e monografias. Elaborado por Annelise Carneiro da Cunha, Maria Júlia de A.Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena, 2ª Ed, São Paulo: Serviço de Biblioteca e Documentação; 2005

Abreviaturas dos títulos de periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

DEDICATÓRIA

Este trabalho é dedicado a uma pessoa que em todos os momentos da minha vida fez-se presente e foi fundamental na minha formação como pessoa e profissional. Muito antes da minha escolha pela medicina como carreira educou-me e ensinou-me os princípios fundamentais da vida, o respeito ao ser humano, o amor ao próximo e à Deus como nosso Pai e Guia. Com a preocupação imperante e sempre constante, participou de todos os momentos de alegria e de tristeza, vibrando nos momentos de vitória e consolando naqueles de angústia.

Maria de Lourdes Corrêa, minha avó, amada e querida, aonde quer que esteja, saiba que tudo foi possível com a sua contribuição de amor e dedicação; nada foi em vão.

Que Deus a tenha e lhe cuide, como você cuidou de mim.

AGRADECIMENTOS

À **Deus** por abençoar meu caminho e minhas decisões; por tornar possível o impossível.

Ao meu pai **José Belmiro de Oliveira Rodrigues** por me ensinar princípios de caráter e disciplina.

À minha mãe **Vanda Augusta Corrêa Rodrigues** por estar presente em todos os momentos da minha vida, incluindo nos felizes e tristes, consolando-me e concedendo forças para seguir em frente. Nunca medistes esforços para solucionar os problemas e admiro essa sua garra. Não existem palavras para descrever a importância durante esta jornada e para agradecer pelo seu amor incondicional por mim. Sou privilegiado por ser seu filho.

À minha tia e madrinha **Cecília Augusta Corrêa Figueira** que vibrou em todos os momentos, desde o princípio, quando minha paixão pela ciência ainda germinava.

Ao meu filho **Eduardo Iatchuk Alves Corrêa de Oliveira Rodrigues**:
nenhuma música é capaz de expressar o que você representa pra mim e o quanto foi e é importante para seguir em frente. Sou grato por sua compreensão nos momentos em que estive ausente e nos momentos em que você se faz presente ao meu lado. Amo-te eternamente, meu melhor amigo, minha paixão incondicional.

“Você é assim
Um sonho pra mim
E quando eu não te vejo
Eu penso em você
Desde o amanhecer
Até quando eu me deito...”

“Eu gosto de você
E gosto de ficar com você
Meu riso é tão feliz contigo
O meu melhor amigo
É o meu amor...”

“E a gente canta
E a gente dança
E a gente não se cansa
De ser criança
A gente brinca
Na nossa velha infância...”

Música: “Velha infância”
Tribalistas

À minha orientadora Professora Doutora **Magaly Gemio Teixeira**, que me recebeu com carinho e atenção no ambulatório de doenças inflamatórias intestinais do HCFMUSP, ofereceu a oportunidade de aprender com sua experiência e iniciar esta pesquisa que ao longo do tempo amadureceu e se tornou tema deste mestrado. O meu reconhecimento, respeito e lealdade à minha amiga, professora e motivo de admiração.

À Professora Doutora **Angelita Habr-Gama**, por onde tudo começou, desde a minha admiração, até a honra de poder estagiar na Unidade de Coloproctologia do Departamento de Gastroenterologia do HCFMUSP e no serviço particular, aprendendo com seus ensinamentos e experiência.

Ao Professor Doutor **José Marcio Neves Jorge** pela amizade desde o período do estágio, ensinamentos e conselhos neste período complexo da pós-graduação.

Ao Professor Doutor **Desidério Kiss** do Serviço de Coloproctologia do HCFMUSP, pela acolhida no Serviço e estímulo para a realização deste trabalho.

Ao Professor Doutor **Sérgio Nahas**, diretor do Serviço de Coloproctologia do HCFMUSP e demais integrantes do Grupo pelo apoio.

Ao meu grande amigo **Carlos Alexandre de Albuquerque**, companheiro de todas as horas de alegria e dificuldades. Obrigado por suportar todos os momentos de desabafos, angústias e preocupações oriundas deste momento importante da minha vida.

Aos amigos do Ambulatório de Doenças Inflamatórias Intestinais e de Fisiologia Anorretal do Serviço de Cólon e Reto do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Todos fazem parte desta história.

Aos amigos funcionários da Secretaria e da Biblioteca do Departamento de Cirurgia do Aparelho Digestivo do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, pelo acolhimento e carinho com que fui recebido.

Aos estaticistas **Altayr** e **Demerson Polli** pela paciência e avaliação estatística, auxílio fundamental para a conclusão desta pesquisa.

Aos amigos da Biblioteca Central da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo pela simpatia, carinho e preocupação em todos os meus momentos passados na Universidade de São Paulo.

Aos meus mestres e gurus Doutor **Fernando Luis Barroso** e Doutor **José Reinan Ramos** que contribuíram com princípios da ética e ensinamentos, não só no âmbito da cirurgia geral e coloproctológica, mas na vida cotidiana.

Aos meus amigos **Anderson** e **Edson**, pelo acolhimento e amizade. Vocês permitiram que minha jornada fosse menos árdua em São Paulo. Abriram as portas de suas casas e me receberam como irmão. Minha eterna gratidão e amizade.

Aos meus amigos **Grace Jalles**, **Vanessa Sá**, **Rosmari Moral**, **Cecília Grobel**, **Valeska Braga**, **Ronaldo Cardoso**; cada um de vocês sabe o quanto especial foram nesse momento. Quero dividir minha felicidade com vocês que são parte desta história.

“Bom mesmo é ir à luta com determinação, abraçar a vida com paixão, perder com classe e vencer com ousadia, pois o triunfo pertence a quem se atreve e a vida é muito para ser insignificante”

Charles Chaplin

SUMÁRIO

Resumo
Summary

| | | |
|-------|----------------------------------------------------------------|----|
| 1 | INTRODUÇÃO..... | 1 |
| 2 | OBJETIVO..... | 5 |
| 3 | ANÁLISE DE DADOS..... | 7 |
| 4 | MÉTODOS..... | 9 |
| 5 | RESULTADOS..... | 14 |
| 5.1 | Fecundidade..... | 16 |
| 5.2 | Efeitos da gestação sobre a DII..... | 17 |
| 5.3 | Efeitos da DII sobre a gestação..... | 20 |
| 5.3.1 | Prematuridade..... | 20 |
| 5.3.2 | Baixo peso ao nascer..... | 22 |
| 5.3.3 | Anomalias congênitas..... | 23 |
| 5.3.4 | Natimortos..... | 24 |
| 5.3.5 | Abortamento..... | 25 |
| 5.3.6 | Partos normais e cesáreos..... | 26 |
| 5.4 | Atividades da RC e DC e as alterações do conceito..... | 27 |
| 5.5 | Localização, atividade da DII e as alterações do conceito..... | 28 |
| 5.6 | O uso de medicamentos e as alterações do conceito..... | 31 |
| 6 | DISCUSSÃO..... | 34 |
| 6.1 | Fecundidade..... | 35 |
| 6.2 | Efeitos da gestação sobre a DII..... | 38 |
| 6.3 | Efeitos da DII sobre a gestação..... | 39 |
| 6.4 | Localização da DII e as alterações do conceito..... | 42 |
| 6.5 | Medicamentos utilizados na DII durante a gestação..... | 42 |
| 6.5.1 | Aminossalicilatos e DII..... | 44 |
| 6.5.2 | Corticosteróides e DII..... | 44 |
| 7 | CONCLUSÃO..... | 45 |
| 8 | REFERÊNCIAS..... | 47 |

RESUMO

Rodrigues LCO. *Interação da gestação na atividade da doença inflamatória intestinal e sua influência sobre o prognóstico gestacional e na fecundidade* [dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2002. 55p.

INTRODUÇÃO: A maioria das mulheres que desenvolvem doença inflamatória intestinal (DII) encontra-se em idade fértil, despertando preocupação dos médicos e mulheres no entendimento desta interação. Avaliamos a influência da DII sobre a fecundidade e gestação e vice-versa. **MÉTODOS:** Os protocolos de pacientes com doença de Crohn (DC) e retocolite ulcerativa (RC), de 1984 a 2006, em idade fértil, cadastrados no ambulatório de DII, foram revisados. Pacientes foram entrevistados para preenchimento de dados não encontrados nos protocolos. Outros tipos de colites, investigação incompleta, pacientes que não estavam em idade fértil ou sem capacidade cognitiva foram excluídos. Prematuridade, baixo peso ao nascer, anomalias congênitas, natimortalidade, abortamentos, tipos de partos, localização da doença na gestante e uso de medicamentos durante a gestação foram investigados. O método estatístico adotado foi o teste de qui-quadrado e Fisher, com nível de significância de 5%. Nenhum paciente se recusou a participar desta pesquisa. **RESULTADOS:** 140 gestações em 104 pacientes com DII foram avaliados (RC em 63 gestações e DC em 77). Houve redução da fecundidade após o início dos sintomas relacionados à DII em 41,6%, com influência da doença sobre a opção de não ter filhos em 20,6% (10,3% dos pacientes por medo da doença; 6,5% por orientação médica e 2,2% por más condições clínicas), sem diferenças entre DC e RC. A grande maioria não quis engravidar por já ter filhos, por ser solteira ou estar ter baixa idade (53,3%). A atividade da RC não foi alterada durante a gestação na maioria das pacientes (77,8%; $p \geq 0,003$). A atividade da doença melhorou durante a gestação mais nas gestantes com DC do que nas com RC ($p \geq 0,0007$). A incidência de prematuros, baixo peso ao nascer e natimortos foi maior quando todo o cólon estava acometido na RC ($p \leq 0,037$). A proporção estimada de prematuros e baixos pesos ao nascer foi de 83,3% [IC 95%: 10,3%; 100,0%]. Não houve diferença estatística quanto à localização da doença e alterações do feto na DC ($p \geq 0,6513$). Em 21 gestantes foram administrados aminossalicilatos e em 15, corticosteróides. Em 106 gestações, nenhum medicamento foi administrado. Não houve maior taxa de alterações do conceito quando aminossalicilatos ou corticosteróides foram administrados às gestantes com DII ($p \geq 0,17$ and $p \geq 0,1585$, respectivamente). **CONCLUSÃO:** A DII não influenciou diretamente na fecundidade na grande maioria das pacientes. A gestação influenciou positivamente a evolução da DC, independente do uso de medicamentos. A taxa de prematuridade foi maior nas proles de mães com DC. Houve maior taxa de proles com alterações quando todo o cólon estava comprometido na mãe com RC. A DC influenciou o tipo de parto, apenas nos casos de doença perianal extensa associada à doença colônica.

Descritores: 1.Proctocolite 2.Doença de Crohn 3.Gestação 4.Enteropatias 5.Fertilidade.

SUMMARY

Rodrigues LCO. *Interaction of pregnancy on inflammatory bowel disease activity and its influence on pregnancy outcome and fecundity* [dissertation]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2002. 55p.

INTRODUCTION: Most of women that develops inflammatory bowel disease (IBD) are in fertile age, concerning doctors and patients to understand this interaction. We evaluated the influence of IBD on fecundity and pregnancy and vice-versa. **METHODS:** the protocols of patients with Crohn's disease (CD) and ulcerative colitis (UC), from 1984 and 2006, in fertile age, followed at the outpatient clinic were reviewed. Patients were interviewed by the research medical doctor, to complete missing data not found in their protocols. Patients with others colitis, incomplete investigation, not in fertile age or without cognitive capacity were excluded from this study. Preterm delivery, low birth weight, congenital anomalies, stillbirth, miscarriages, types of delivery, disease topography in pregnant patients and drug administration during pregnancy were investigated. The statistic method adopted was the chi-square and Fisher test, with significance level of 5%. No patient refused to participate in this study. **RESULTS:** 140 pregnancies in 104 patients with IBD were evaluated (UC in 63 and CD in 77 pregnancies). : a reduction of 41.6% in fecundity was observed after beginning of symptoms related to IBD, with influence of the disease in 20.6% (10.3% of patients didn't want to have children because of fear related to disease; 6.5% because of medical orientation and 2.2% for poor medical conditions). There was no difference between CD and UC. Most of patients didn't want to become pregnant because they already had children, were "underage" or "alone" (53.3%) Most of pregnancies didn't altered clinic conditions in UC patients (77.8% / $p=0.003$). Clinical conditions improved during pregnancies more in CD patients than UC patients ($p=0.0007$). The incidence of preterm delivery, low birth weight and stillbirth was higher when the whole colon was affected in UC ($p < 0.037$). The estimated rate of preterm delivery low birth weight was 83.3%[IC 95%: 10.29%; 100.00%]. There was no statistic difference between the disease topography and the fetus alteration in CD ($p \geq 0.6513$). In twenty-one and fifteen pregnant women, aminosalicylates and corticosteroids were administered, respectively. In 106 pregnancies, no drugs were administered. There were no higher rates of fetus alteration when aminosalicylates or corticosteroids were administered to mothers with IBD ($p \geq 0.17$ and $p \geq 0.1585$, respectively). **Conclusions:** IBD didn't have any direct influence on fecundity in most of the patients. Pregnancy influenced positively on CD evolution, independently of drug use. The preterm birth rate was higher in children of mothers with CD. There were higher rates of fetus alteration when the whole colon was affected in mothers with UC. CD influenced the type of delivery only when perianal disease was associated to colonic disease.

Descriptors: 1.Proctocolitis 2.Crohn disease 3.Pregnancy 4.Intestinal diseases 5.Fertility.

1 INTRODUÇÃO

Mais de 50% das mulheres que desenvolvem a doença inflamatória intestinal (DII) encontra-se em idade fértil. Conseqüentemente, esta moléstia preocupa pacientes e médicos quanto aos problemas que poderiam ocorrer com a associação à gravidez e a sua influência sobre a fertilidade. Vários estudos têm sido feitos com o intuito de estudar os efeitos da doença inflamatória intestinal sobre a fertilidade e a gestação e vice-versa. Todos estes estudos, no entanto, apresentaram inúmeras limitações metodológicas. Os estudos clássicos iniciais foram realizados nos anos 50, antes da era moderna da terapia medicamentosa. Não havia estratificação dos pacientes, com diferenciação entre a extensão e a gravidade da doença intestinal, suas complicações e tipo de tratamento recebido pelas pacientes.

A gravidez parece ter influência que pode ser ora benéfica ora maléfica, sobre a retocolite ulcerativa (RC) e a doença de Crohn (DC), de acordo com o grau de atividade da doença no momento da concepção [1,2]. De um modo geral, os autores têm agrupado os pacientes de acordo com a atividade da doença antes, durante e após a gestação. Outro aspecto que tem sido estudado é o aparecimento da primeira crise da doença inflamatória intestinal durante a gestação. Os resultados têm sido tão discrepantes que De Dombal et al. [3] em trabalho de revisão observaram que nas pacientes com RC em remissão antes da gestação, a taxa de reatividade da doença variou entre 10% e 54% durante a gestação. Dois terços das pacientes com

inatividade da doença antes da concepção continuam em remissão durante a gravidez. Quando há atividade da doença antes da concepção, estas tendem a permanecer em atividade durante a gestação, com variação entre 25 % e 100% de piora do quadro clínico, exceto nos casos em que algum tratamento medicamentoso tenha sido iniciado ou que tenha sido aumentada a dose da medicação já em uso [3].

Quanto aos efeitos da RC e da DC sobre a gravidez, estudos demonstraram uma taxa de proles saudáveis, similar à taxa da população em geral [2,5,6]. Trabalhos demonstraram que se a doença estiver quiescente durante a gestação, não há aumento do risco de abortamento espontâneo, complicações relacionadas à gestação, anomalias congênitas ou outras intercorrências com o feto [7,8,9,10,11,12,13,14,15]. Estas conclusões não foram confirmadas por outros autores [16,17].

Quando a doença estiver ativa no período da concepção ou durante a gestação, há maior probabilidade do prognóstico ser pior. Nesta situação há maior incidência de abortamento espontâneo, prematuridade e outras alterações perinatais, parecendo ser maior na DC do que na RC. [5,7,13,15,18,19,20,21]. Há trabalhos que demonstraram maior incidência de recém-nascidos de baixo peso e pré- termos e risco de abortamento espontâneo em mães com doença inflamatória intestinal, principalmente na DC em atividade, no momento da concepção [5,18,22,23]. Alguns trabalhos demonstraram um risco maior de prematuridade antes do diagnóstico nas mães com RC. [24]. As taxas de anomalias congênitas não foram afetadas pela DII. [25].

Nos últimos anos, aumentou significativamente o número de medicamentos utilizados para o tratamento das DII, gerando muitas controvérsias sobre sua utilização durante a gestação, tanto no que concerne aos seus efeitos sobre o concepto quanto aos seus resultados sobre a doença materna. A introdução da terapia biológica no tratamento da doença inflamatória intestinal trouxe novos questionamentos quanto a sua utilização durante a gestação [24,26,27,28].

Aspecto de grande importância refere-se ao estudo dos fatores que influenciam a taxa de natalidade nem sempre relacionados à doença propriamente dita, mas também ao receio dos pais frente a presença de doença grave, crônica e de evolução incerta.

Frente aos inúmeros achados controversos encontrados na literatura, achamos oportuno estudar em nosso meio a influência da doença sobre a fecundidade, ressaltando principalmente os motivos pessoais para as pacientes não engravidarem; se o período da gestação contribuiu para a atividade da DII; se a DII altera a evolução da gestação, incluindo o tipo de parto, se vaginal ou cesáreo, e as influências sobre o concepto (prematividade, baixo peso, anomalias congênitas e abortamento); a correlação da extensão da DII sobre a evolução da gestação e o concepto; e as alterações ocorridas no feto e na gestação, com o uso de medicamentos utilizados para o tratamento da DII.

2 OBJETIVO

O objetivo deste trabalho é avaliar a influência da DII sobre a fecundidade, evolução da gestação e do parto e o comportamento da DII durante este período.

3 ANÁLISE DE DADOS

Foram incluídos 1550 pacientes no protocolo de atendimento no ambulatório de DII, sendo 815 pacientes do sexo feminino e destas, 104 pacientes tiveram alguma gestação após o início dos sintomas referentes à DII.

As variáveis coletadas neste estudo, por conta do delineamento experimental, são nominais em sua totalidade. Para verificar o nível da associação entre pares de variáveis nominais foi utilizado o teste Qui-quadrado de contingência, com o resíduo ajustado para verificar a associação significativa entre as categorias das variáveis estudadas e o teste de Fisher. Para avaliar a proporção entre grupos, foi utilizado teste binomial para comparação. O nível de significância adotado foi de 5% [33].

4 MÉTODOS

Foi realizada uma revisão dos protocolos e registros das pacientes atendidas no ambulatório de DII do Serviço do Cólon e Reto do Departamento de Gastroenterologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, no período de 1984 a 2006. A participação das pacientes no estudo obedeceu aos seguintes critérios:

Critérios de inclusão:

- DC ou RC com diagnóstico confirmado.
- Paciente em idade fértil (entre 15 e 45 anos).
- Paciente em condições de responder aos quesitos do questionário.

Critérios de exclusão:

- Outros tipos de colites (p.ex. colite indeterminada)
- Pacientes com investigação diagnóstica incompleta.
- Pacientes fora da idade fértil.
- Pacientes sem capacidades cognitivas.

O período de idade fértil considerado foi da menarca até a menopausa de cada paciente. As entrevistas foram realizadas quando as pacientes retornavam para as consultas agendadas de rotina. No caso de não comparecimento, as pacientes foram convidadas a participar do estudo,

através de contato telefônico ou correspondência. O estudo foi realizado no período de fevereiro de 2006 a julho de 2007. Trata-se de um estudo retrospectivo, uma vez que, além das revisões dos prontuários, as entrevistas foram referentes à acontecimentos passados, apenas para complementação de dados não registrados nos protocolos existentes. Nenhuma paciente se recusou a participar do estudo.

Estas revisões e entrevistas visaram obter a história obstétrica, incluindo as intercorrências, as condições clínicas das pacientes e as medicações utilizadas dois meses antes, durante e dois meses após a gestação, o número de abortamentos espontâneos e provocados, e a história do conceito, quanto à presença de anomalias congênitas, prematuridade, peso ao nascimento e natimortalidade. Esses itens foram definidos de acordo com Rezende J. et al [29] :

Prematuridade: quando o parto ocorre antes da 37ª semana de gestação.

Baixo peso ao nascer: peso ao nascer entre 500 e 2500 gramas.

Anomalias congênitas: são as anomalias encontradas no conceito, presentes ao nascer, mesmo quando de manifestação tardia, na vida pós- natal.

Natimortalidade: morte natural do feto após a 20ª semana de gestação.

Abortamento espontâneo ou natural: óbito fetal intra- útero antes da 20ª semana de gestação.

Abortamento provocado: interrupção da gestação, podendo ser por indicação terapêutica, relacionada ou não à RC ou DC.

As análises relacionadas à atividade da DII e às alterações do conceito, dentre elas a prematuridade, baixo peso ao nascer, anomalias congênitas e natimortalidade, foram realizadas apenas naquelas provenientes de gestantes que já tinham a DII antes da concepção. Quando analisados o abortamento espontâneo ou natural e o provocado, além dos tipos de parto, foram incluídas as gestações de pacientes que apresentaram início dos sintomas da DII durante a gestação.

Foi feito um levantamento dos dados correspondentes à prematuridade, baixo peso ao nascer, anomalias congênitas, natimortalidade, partos vaginais e cesáreos, no estado de São Paulo, no período de 2000 a 2005, na população em geral [30]. Escolhemos esse período pois são os dados mais recentes obtidos no estado de São Paulo, de onde provém a grande maioria das pacientes do estudo.

Cada paciente foi questionada quanto à sua condição clínica nos últimos dois meses que precederam a concepção, durante cada gestação e durante o puerpério. A condição clínica neste protocolo se resumiu apenas se a doença estava ativa ou inativa, sendo classificadas as pacientes de acordo com os índices de Truelove & Witts [31] para RC e o índice simplificado de Harvey-Bradshaw [32] para DC. Ambos são índices embasados em critérios clínicos, uma vez que não há registros endoscópicos e anátomo- patológicos das pacientes de todos os períodos analisados neste trabalho, estando a paciente com ou sem a crise.

Durante os três períodos citados, foram registradas as medicações específicas para o tratamento da DII, incluindo os salicilatos,

corticosteróides, imunossupressores, antibióticos como o ciprofloxacino e o metronidazol e infliximabe.

Quanto à investigação da fertilidade, foram investigadas as razões por não engravidar, antes e depois do aparecimento dos sintomas, segundo protocolo em anexo.

Todas as pacientes entrevistadas, que participaram desta pesquisa, assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido.

5 RESULTADOS

Dos 1550 pacientes cadastrados no ambulatório de DII até a realização da pesquisa, havia 815 mulheres das quais 289 responderam à entrevista no período da pesquisa e enquadravam-se nos critérios de inclusão do nosso estudo. Neste grupo havia 140 pacientes com RC e 149 com DC. Antes do início dos sintomas relacionados à DII, 163 mulheres apresentaram 416 gestações (2,55 gestações/mulher) e após o início dos sintomas, 140 gestações em 104 mulheres. Em 15 gestações, o início dos sintomas da DII ocorreu durante a gestação, totalizando 155 gestações de pacientes com DII (1,49 gestações/mulher).

Das 140 gestações que ocorreram depois do início dos sintomas de DII, 63 gestações ocorreram em pacientes com RC e 77 em DC.

Em 63 gestações de pacientes com RC, a doença estava ativa em 28 e inativa em 35.

Em 77 gestações de pacientes com DC, a doença estava ativa em 20 e inativa em 57.

Das 289 mulheres avaliadas, 58 ficaram grávidas antes dos sintomas, 56 depois do início da DII e 48 apresentaram gestações antes da DII e também depois.

5.1 Fecundidade

Observou-se redução de 41,6% da fecundidade em pacientes com DII quando comparado o número de gestações antes e após o início de sintomas (2,55 para 1,49 gestações/mulher). Das 289 mulheres, 104 quiseram engravidar e conseguiram, 5 quiseram engravidar, e não conseguiram (5/109 = 4,6%) e 180 não quiseram engravidar. Os motivos que levaram as pacientes a não desejar a gravidez figuram na Tabela 1:

Tabela 1 - Distribuição das doentes com DII e as razões que as levaram a optar por não engravidar

| | MOTIVOS PARA NÃO ENGRAVIDAR | RETOCOLITE ULCERATIVA | | DOENÇA DE CROHN | | TOTAL | |
|------------------------------------------|-----------------------------|-----------------------|-------|-----------------|-------|-------|-------|
| | | n | % | n | % | n | % |
| INDEPENDENTE DA OPÇÃO DA PACIENTE | Solteira / Idade precoce | 31 | 34,4 | 13 | 14,4 | 44 | 24,4 |
| | Idade Avançada | 6 | 6,7 | 12 | 13,3 | 18 | 10,0 |
| | Orientação médica | 6 | 6,7 | 6 | 6,7 | 12 | 6,7 |
| | Más condições clínicas | 4 | 4,4 | 3 | 3,3 | 7 | 3,9 |
| | Separada | - | - | 7 | 7,8 | 7 | 3,9 |
| | Problemas psiquiátricos | - | - | 2 | 2,2 | 2 | 1,1 |
| | OPÇÃO DA PACIENTE | Já tinha filhos | 22 | 24,4 | 30 | 33,3 | 52 |
| | Medo da doença | 9 | 10,0 | 10 | 11,1 | 19 | 10,6 |
| | Não quis ter nenhum filho | 5 | 5,5 | 3 | 3,3 | 8 | 4,4 |
| | Trabalha muito | 4 | 4,4 | 3 | 3,3 | 7 | 3,9 |
| | Problemas conjugais | 3 | 3,3 | 1 | 1,1 | 4 | 2,2 |
| | TOTAL | 90 | 100,0 | 90 | 100,0 | 180 | 100,0 |

Dentre as pacientes que não engravidaram, 21,1% (38 em 180 pacientes) foram influenciados por fatores ligados à doença, ou seja, a orientação médica, as más condições clínicas e o medo da doença. Não houve diferença entre as duas doenças (RC=21,1% e DC=21,1%).

Houve diferença significativa entre os motivos para não engravidar e o tipo de doença. Nas pacientes com RC, o motivo relatado mais freqüente foi o fato das doentes serem muito jovens ou solteiras ($\chi^2=21,629$ $p=0,017$). Não houve diferença significativa entre os tipos de doença, nos casos em que a escolha entre ter filhos ou não foi opção da paciente.

Quando comparamos os grupos que foram influenciados pela doença e os que não foram, houve diferença estatística, tanto na RC quanto na DC ($p<0,0001$), sendo maior o grupo que não houve influência da doença como motivo para não engravidar.

5.2 Efeitos da gestação sobre a DII

De uma maneira geral, as doentes com DII em sua maioria permaneceram inalteradas quanto à atividade inflamatória durante a gestação (vide tabela 2). Verificou-se que na DC, a porcentagem de doentes que melhoraram da sintomatologia durante a gravidez foi significativamente

maior do que nos casos de doentes com RC ($\chi^2= 13.255$, $p=0,001$). Entretanto não houve diferença significativa quanto aos grupos que tiveram piora ou ficaram inalterados durante gestação ($\chi^2= 1,231$, $p=0,59$). Os dados referentes à atividade da DC e da RCU durante a gestação figuram nas Tabelas 2 e Tabela 3.

Tabela 2 - Distribuição das doentes, segundo a evolução da atividade da doença inflamatória intestinal, apresentando alteração ou não, durante a gestação

| ATIVIDADE DA DOENÇA DURANTE A GESTAÇÃO | RETOCOLITE ULCERATIVA | | DOENÇA DE CROHN | | TOTAL | |
|----------------------------------------|-----------------------|-------|-----------------|-------|-------|-------|
| | n | % | n | % | n | % |
| COM ALTERAÇÃO | 14 | 22,2 | 37 | 48,0 | 51 | 36,4 |
| SEM ALTERAÇÃO | 49 | 77,8 | 40 | 52,0 | 89 | 63,6 |
| TOTAL | 63 | 100,0 | 77 | 100,0 | 140 | 100,0 |

Tabela 3 - Distribuição das doentes, segundo a evolução da atividade da doença inflamatória intestinal durante a gestação

| | RETOCOLITE ULCERATIVA | | DOENÇA DE CROHN | | TOTAL | |
|---------------------------|-----------------------|-------|-----------------|-------|-------|-------|
| | n | % | N | % | n | % |
| MELHORA | 7 | 11,1 | 28 | 36,4 | 35 | 25,0 |
| INALTERADO, COM ATIVIDADE | 21 | 33,3 | 11 | 14,3 | 33 | 23,6 |
| INALTERADO, SEM ATIVIDADE | 28 | 44,5 | 29 | 37,6 | 57 | 40,0 |
| PIORA | 7 | 11,1 | 9 | 11,7 | 16 | 11,4 |
| TOTAL | 63 | 100,0 | 77 | 100,0 | 140 | 100,0 |

Houve diferença significativa entre a atividade e o tipo de doença ($\chi^2=9,998$, $p=0,003$). A análise dos resíduos mostra que esta diferença ocorre somente na RC e não na DC. Foram encontradas diferenças significantes entre o tipo de doença e a atividade da DII, quando se verifica a presença ou ausência de alterações no quadro clínico ($\chi^2=11,387$, $p=0,001$).

Houve diferença significativa na probabilidade de melhora entre DC e RC ($p=0,0007$), sendo maior na DC. A análise dos resíduos ajustados mostrou que a maioria das pacientes com DC (74,0%) apresentou melhora ou permaneceram inalteradas sem atividade da doença, antes e após a concepção. As pacientes com RC apresentaram-se, em sua grande maioria, inalteradas (77,8%), independente da atividade da doença, antes da concepção. Não houve diferença significativa na chance de piora entre DC e RC ($p=0,9999$).

Quanto à melhora da atividade da RC e DC com e sem medicamento, não houve diferença significativa ($p=0,9999$ e $p=0,3930$, respectivamente). Também não foi evidenciada diferença significativa nas taxas de piora entre RC com e sem o uso de medicamentos ($p=0,9999$) e entre a DC com e sem medicamentos ($p=0,9999$).

As taxas de melhora entre RC e DC sem medicamento tiveram diferença significativa ($p=0,0103$) e nas pacientes que utilizaram não houve diferença significativa ($p=0,0570$). Não houve diferença estatística nas taxas de piora dos grupos de RC e DC com ($p=0,9999$) e sem o uso de medicamentos ($p=0,9999$), durante a gestação. Os dados detalhados figuram na Tabela 4:

Tabela 4 - Distribuição das doentes, segundo a evolução da atividade da doença inflamatória intestinal, com ou sem o uso de medicações, durante a gestação

| Quadro Clínico | RETICOLITE ULCERATIVA | | | | DOENÇA DE CROHN | | | | TOTAL | | | |
|---------------------------------|-----------------------|-------|------|-------|-----------------|-------|-----|-------|-------|-------|-----|-------|
| | S/M* | | C/M# | | S/M | | C/M | | S/M | | C/M | |
| | n | % | n | % | n | % | n | % | n | % | n | % |
| MELHORA | 5 | 10,8 | 2 | 11,8 | 20 | 33,3 | 8 | 47,0 | 25 | 23,6 | 10 | 29,4 |
| INALTERADO, COM ATIVIDADE | 14 | 30,6 | 7 | 41,1 | 6 | 10,0 | 5 | 29,4 | 20 | 18,9 | 12 | 35,3 |
| INALTERADO, SEM ATIVIDADE | 22 | 47,8 | 6 | 35,3 | 27 | 45,0 | 2 | 11,8 | 49 | 46,2 | 8 | 23,5 |
| PIORA | 5 | 10,8 | 2 | 11,8 | 7 | 11,7 | 2 | 11,8 | 12 | 11,3 | 4 | 11,8 |
| TOTAL | 46 | 100,0 | 17 | 100,0 | 60 | 100,0 | 17 | 100,0 | 106 | 100,0 | 34 | 100,0 |

* sem medicação para o tratamento da DII durante a gestação.

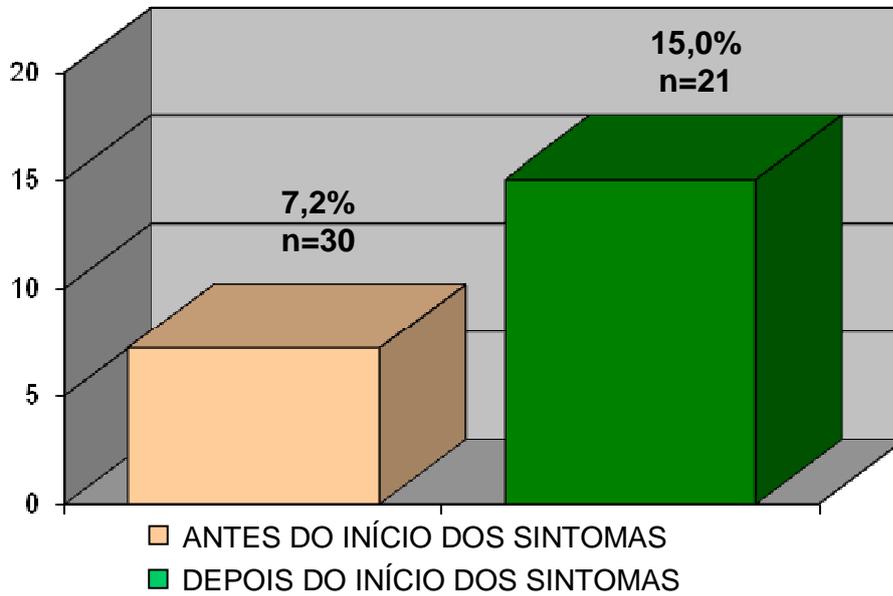
com medicação para o tratamento da DII durante a gestação.

5.3 Efeitos da DII sobre a gestação

5.3.1 Prematuridade

Houve diferença significativa entre as pacientes antes e após o início da doença em relação à prematuridade ($\chi^2=6,7205$, $p=0,009$) conforme demonstrado no Gráfico 1 e abortamento provocado ($\chi^2= 5,8466$, $p=0,01561$), no Gráfico 5:

Gráfico 1 - Taxa de prematuridade, antes e após o início dos sintomas relacionados à DII



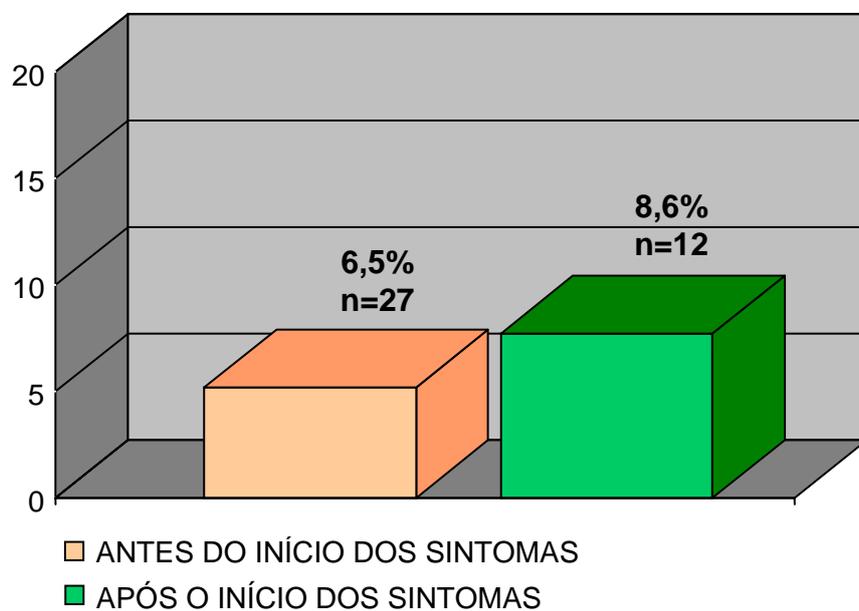
$$\chi^2 = 6,7205 / p = 0,009$$

Das 416 gestações antes do início dos sintomas da mãe, 30 nasceram prematuros (7,2%). Das 140 gestações após o início dos sintomas na mãe, 21 nasceram prematuros.

5.3.2 Baixo peso ao nascer

Não foi encontrada diferença significativa quanto ao baixo peso ao nascer ($\chi^2=0,413$ / $p=0,5204$) entre os nascidos vivos de mães, antes e depois do início dos sintomas relacionados à DII.

Gráfico 2 - Taxa de baixo peso ao nascer, antes e após o início dos sintomas relacionados à DII



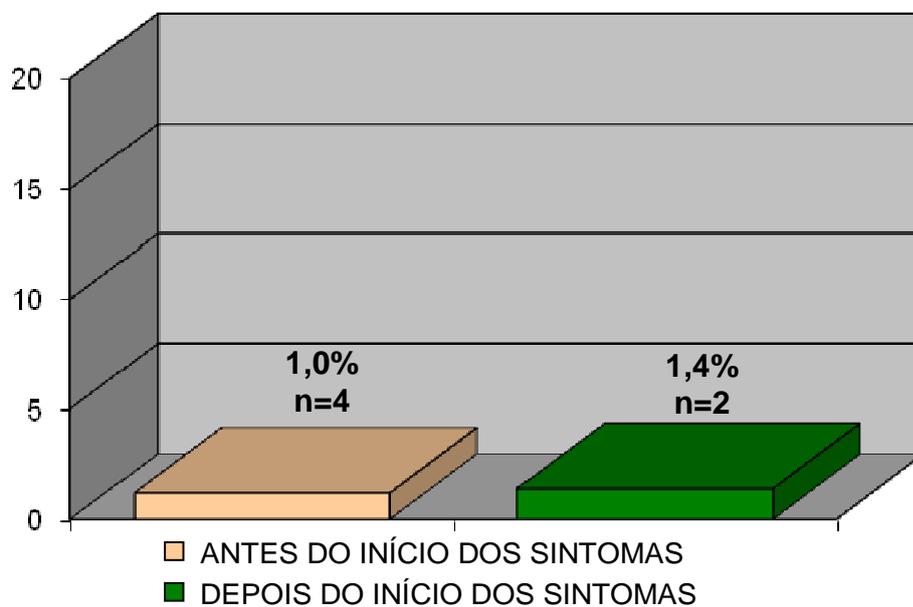
$$\chi^2=0,413 / p=0,5204$$

Das 416 gestações antes do início dos sintomas da mãe, 27 nasceram com baixo peso ao nascer (6,5%). Dos 140 que nasceram após o início dos sintomas na mãe, 12 nasceram com baixo peso ao nascer (8,6%).

5.3.3 Anomalias congênitas

Não foi encontrada diferença significativa quanto às anomalias congênitas (Teste exato de Fisher: $p=0,6447$) entre os nascidos vivos antes e depois do início das DII. Os resultados estão demonstrados no gráfico 3.

Gráfico 3 - Taxa de anomalias congênitas, antes e após o início dos sintomas relacionados à DII



Teste exato de Fisher: $p=0,6447$

Das gestações antes do início dos sintomas da mãe, 4 nasceram com anomalias congênitas (1,0%). Dos 140 que nasceram após o início dos sintomas na mãe, 2 apresentavam anomalias congênitas (1,4%).

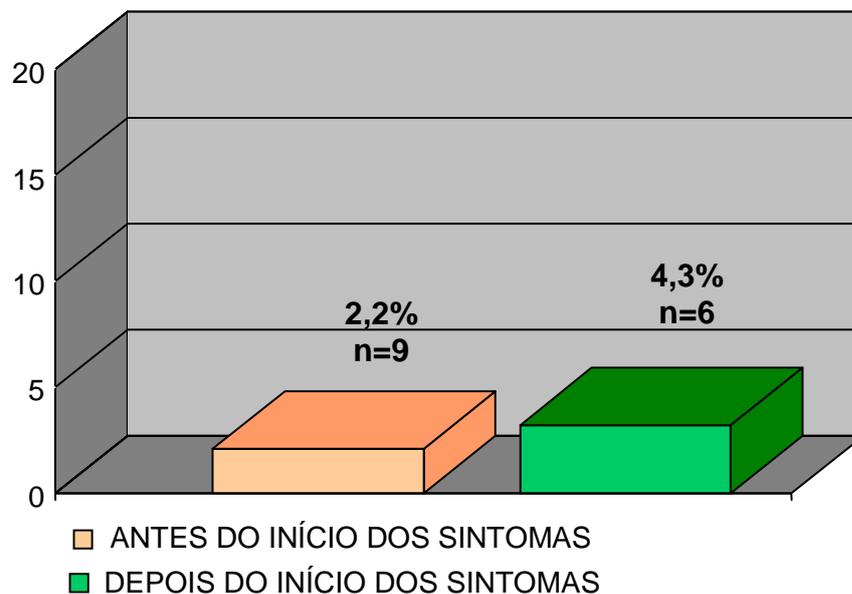
As quatro anomalias congênitas (1,0%) encontradas nos filhos nascidos de mães antes do início dos sintomas da DII foram duas alterações

cardíacas, um recém- nascido com pé torto e um com anencefalia. As duas anomalias congênitas (1,4%) encontradas nos filhos nascidos de mães, após o início dos sintomas da DII, foram um recém- nascido com alterações cardíacas e outro com ptose renal.

5.3.4 Natimortos

Não foi encontrada diferença significativa quanto à natimortalidade, antes e após o início dos sintomas da DII (Teste exato de Fisher: $p=0,2245$).

Gráfico 4 - Taxa de natimortos, antes e após o início dos sintomas relacionados à DII



Teste exato de Fisher: $p=0,2245$

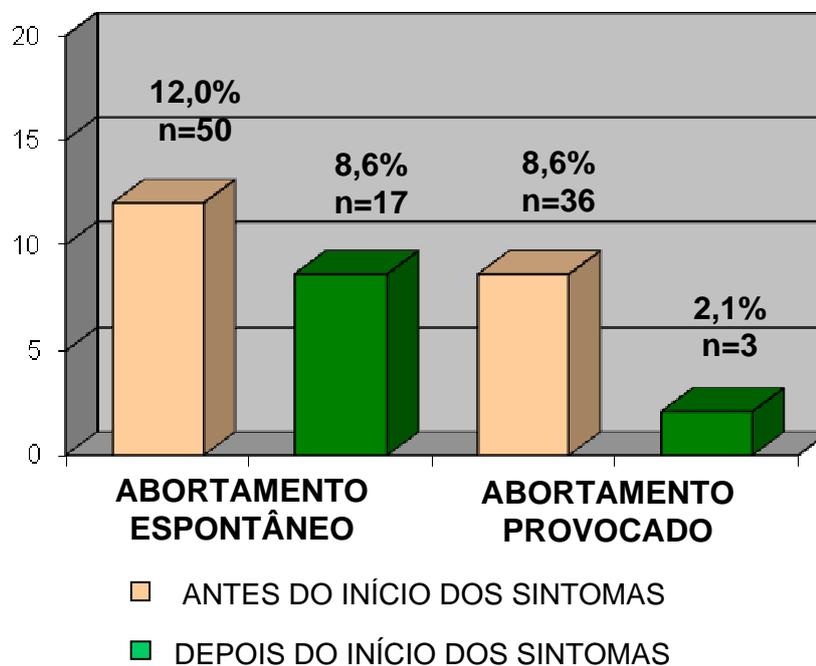
Das gestações antes do início dos sintomas da mãe, 9 foram natimortos (2,2%). Dos 140 que nasceram após o início dos sintomas na mãe, 6 foram natimortos (4,3%).

5.3.5 Abortamento

Não houve diferença significativa quanto ao abortamento natural, entre os grupos antes e após o início dos sintomas da DII ($\chi^2= 4.884$, $p=0,27$). Todos os abortamentos provocados foram realizados por conduta da paciente e não por indicação terapêutica.

Houve diferença significativa quanto ao abortamento provocado, entre os grupos antes e após o início dos sintomas da DII ($p=0,003$), sendo maior antes dos sintomas. Os resultados estão demonstrados no gráfico 5.

Gráfico 5 - Taxa de abortamento, antes e após o início dos sintomas relacionados à DII



$$\chi^2 = 0,0126 / p=0,9115$$

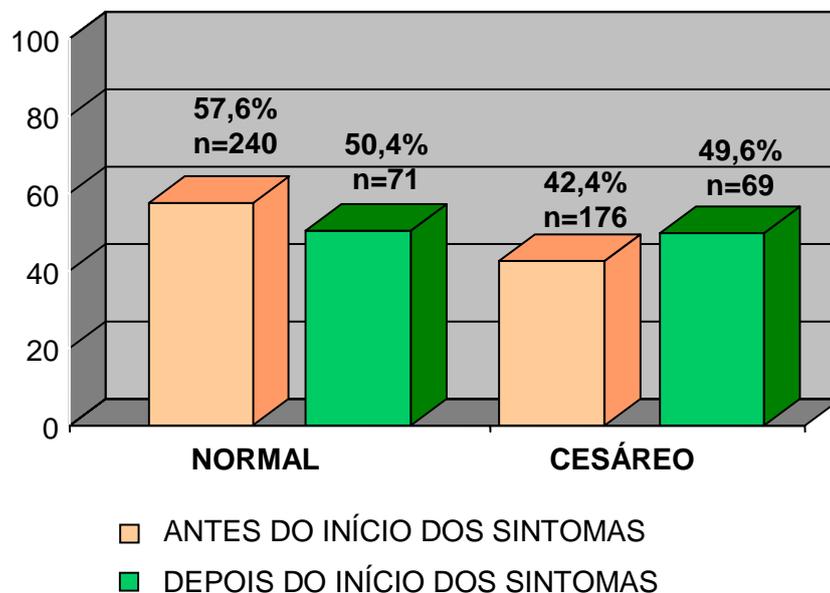
$$\chi^2 = 5,8466 / p=0,01561$$

Das gestações antes do início dos sintomas da DII na mãe, houve 50 abortamentos espontâneos (12,0%) e 36 abortamentos provocados (8,6%). Das 140 gestações após o início dos sintomas da DII na mãe, houve 17 abortamentos espontâneos (8,6%) e 3 abortamentos provocados (2,1%).

5.3.6 Partos normais e cesáreos

Não houve diferenças significativas, quando comparada a atividade da doença e o tipo de parto, antes e após o início dos sintomas relacionados à DII ($\chi^2= 5.525$, $p=0,09$). Os resultados estão demonstrados no gráfico 6.

Gráfico 6 - Taxa de partos normais e cesáreos, antes e após o início dos sintomas relacionados à DII



$$\chi^2 = 1,7959, p = 0,1802$$

5.4 Atividades da RC e DC e as alterações do conceito

Ao total de pacientes com RC, 28 estavam com a doença ativa durante a gestação e 35 inativos. No grupo de DC, em 57 pacientes a doença estava ativa e em 20, inativa.

Em relação à prematuridade, não houve diferença significativa entre RC e DC ($p = 0,1524$) e entre RC ativo e inativo durante a gestação ($p = 0,2138$). Entretanto na DC houve diferença entre doença ativa e inativa ($p < 0,0001$).

Como não houve um número representativo de anomalias congênitas nos grupos, torna-se sem sentido a análise estatística.

Em relação às taxas de natimortalidade, não houve diferença significativa entre DC e RC, independente da atividade da doença ($p > 0,0649$).

Em relação ao baixo peso ao nascer, não houve diferença significativa nas taxas de baixo peso entre DC e RC ($p = 0,7680$) e entre RC ativo e inativo ($p = 0,6844$). Entretanto, houve diferença entre DC ativo e inativo ($p = 0,0365$).

Em relação à taxa de abortamento natural e provocado, não houve diferença significativa entre DC e RC, independente da atividade da doença ($p > 0,1942$).

As alterações do conceito conforme a atividade da RC e DC, estão distribuídos na tabela 5.

Tabela 5 - Distribuição dos filhos de mulheres com DII, segundo as alterações do concepto e a atividade da RC e DC durante a gestação

| DII E ALTERAÇÕES DO CONCEPTO | RC ATIVA | | RC INATIVA | | DC ATIVA | | DC INATIVA | | TOTAL n |
|------------------------------------|---------------|------|---------------|------|-------------|------|---------------|------|------------|
| | n | % | n | % | N | % | n | % | |
| | PREMATURIDADE | 1 | 1,6 | 5 | 8,0 | 4 | 5,2 | 11 | |
| ANOMALIA | 1 | 1,6 | - | - | - | - | 3 | 3,9 | 4 |
| NATIMORTO | - | - | 3 | 4,8 | - | - | 3 | 3,9 | 6 |
| BAIXO PESO | 2 | 3,2 | 4 | 6,3 | 2 | 2,6 | 4 | 5,2 | 12 |
| AB*. NATURAL | 4 | 6,3 | 5 | 8,0 | 4 | 5,2 | 4 | 5,2 | 17 |
| AB*.PROVOCADO | - | - | 1 | 1,6 | 1 | 1,3 | 1 | 1,3 | 3 |
| PARTO NORMAL | 15 | 23,8 | 17 | 26,7 | 18 | 23,4 | 21 | 27,3 | 71 |
| PARTO CESÁREO | 15 | 23,8 | 16 | 25,4 | 19 | 24,7 | 19 | 24,7 | 69 |

* Abortamento.

5.5 Localização, atividade da DII e as alterações do concepto

Houve diferença significativa na proporção de prematuridade ($p=0,018$), baixo peso ao nascer ($p=0,018$) e natimorto ($p=0,037$), quando a RC acometeu todo o cólon. A proporção estimada de prematuridade e baixo peso ao nascer dentre os pacientes com comprometimento de todo o cólon foi de 83,33% [IC 95%: 10,29%; 100,00%]. Todos os natimortos foram do grupo das gestantes com o comprometimento de todo o cólon.

A distribuição das doentes segundo as alterações do concepto e a localização da RC está demonstrada na tabela 6.

Tabela 6 - Distribuição das alterações do conceito e o local da inflamação nas mães com RC durante a gestação

| ALTERAÇÕES DO CONCEITO | PREMATURIDADE | | BAIXO PESO | | ANOMALIAS CONGÊNITAS | | NATIMORTOS | | ABORTAMENTO NATURAL | |
|-------------------------------|---------------|-----|------------|-----|----------------------|-----|------------|-----|---------------------|------|
| | n | % | n | % | n | % | n | % | n | % |
| LOCAL DA INFLAMAÇÃO | | | | | | | | | | |
| PORÇÃO DISTAL DO CÓLON E RETO | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| HEMICÓLON ESQUERDO | 1 | 1,6 | 1 | 1,6 | - | - | - | - | 4 | 6,3 |
| TUDO O CÓLON | 5 | 8,0 | 5 | 8,0 | 1 | 1,6 | 3 | 4,8 | 5 | 8,0 |
| TOTAL | 6 | 9,6 | 6 | 9,6 | 1 | 1,6 | 3 | 4,8 | 9 | 14,3 |

Não houve diferença significativa entre a localização e a atividade da DC (Intestino delgado e outras localizações: $p = 0,8893$; intestino grosso e outras localizações: $p = 0,9999$; Perianal e outras localizações: $p = 0,7578$; Intestino delgado e grosso e outras localizações: $p = 0,8813$; Intestino delgado e perianal e outras localizações: $p = 0,6513$; Intestino grosso e perianal: sem diferença entre proporções: $p = 0,8123$).

A distribuição das doentes segundo as alterações do conceito e a localização da DC está demonstrada na tabela 7.

Tabela 7 - Distribuição das alterações do conceito e o local da inflamação nas mães com DC durante a gestação

| ALTERAÇÕES DO CONCEPTO LOCAL DA INFLAMAÇÃO | PREMATURIDADE | | BAIXO PESO | | ANOMALIAS CONGÊNITAS | | NATIMORTOS | | ABORTAMENTO NATURAL | |
|----------------------------------------------|---------------|-------------|------------|------------|----------------------|------------|------------|------------|---------------------|-------------|
| | n | % | n | % | n | % | n | % | n | % |
| INTESTINO DELGADO | 3 | 3,9 | 1 | 1,3 | 1 | 1,3 | - | - | 1 | 1,3 |
| INTESTINO GROSSO | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| REGIÃO PERIANAL | 1 | 1,3 | 1 | 1,3 | - | - | 1 | 1,3 | - | - |
| INTESTINO DELGADO E GROSSO | 3 | 3,9 | 1 | 1,3 | 1 | 1,3 | - | - | 2 | 2,6 |
| INTESTINO DELGADO E REGIÃO PERIANAL | 3 | 3,9 | 1 | 1,3 | - | - | 1 | 1,3 | 1 | 1,3 |
| INTESTINO GROSSO E REGIÃO PERIANAL | 2 | 2,6 | 1 | 1,3 | - | - | - | - | - | - |
| INTESTINO DELGADO E GROSSO E REGIÃO PERIANAL | 3 | 3,9 | 1 | 1,3 | 1 | 1,3 | 1 | 1,3 | 2 | 2,6 |
| TOTAL | 15 | 16,9 | 6 | 6,5 | 3 | 3,9 | 3 | 3,9 | 8 | 10,4 |

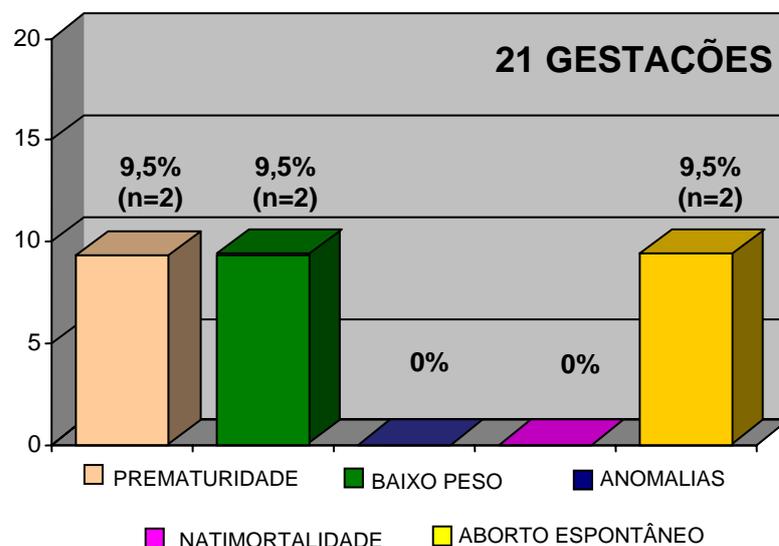
Houve uma maior incidência de parto cesáreo quando a DC acometeu a região perianal e o intestino grosso concomitantemente ($\chi^2= 19.763$, $p=0,004$). Não houve diferença estatística entre os tipos de parto, quando a doença acomete a região perianal isoladamente ou outras regiões ($\chi^2= 9.698$, $p=0,098$).

5.6 O uso de medicamentos e as alterações do concepto

Os medicamentos mais utilizados durante o período gestacional foram os salicilatos e os corticosteróides. Os outros medicamentos como os imunossupressores, antibióticos e anticorpos monoclonais não foram utilizados de forma expressiva. Apenas em três gestações houve o uso de imunossupressores, em três, ciprofloxacino, em duas, metronidazol e em duas pacientes haviam recebido infliximabe até dois meses antes da concepção.

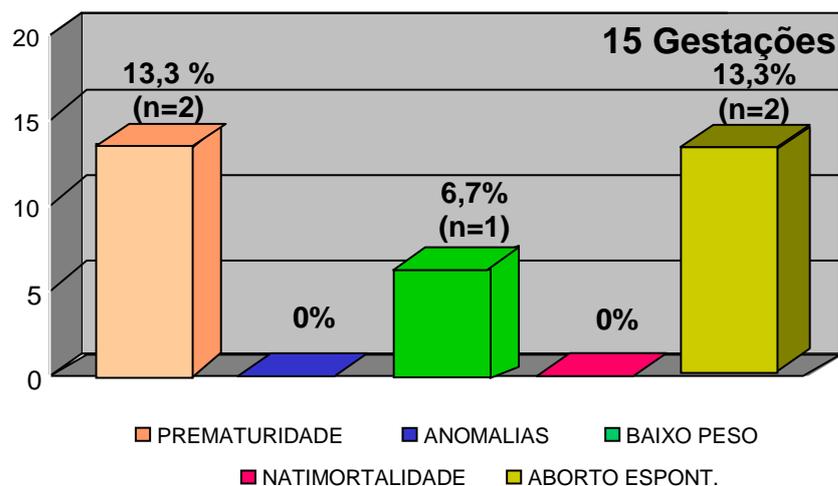
Foram administrados salicilatos durante 21 gestações. Não houve diferença significativa entre o uso ou não da medicação quanto à presença de alterações no concepto ($\chi^2 = 2.451$, $p = 0,17$). As alterações e a evolução do concepto de mães que utilizaram salicilatos durante a gestação estão demonstradas no gráfico 7.

Gráfico 7 - Alterações e evolução do concepto com o uso de salicilatos durante a gestação pela mãe



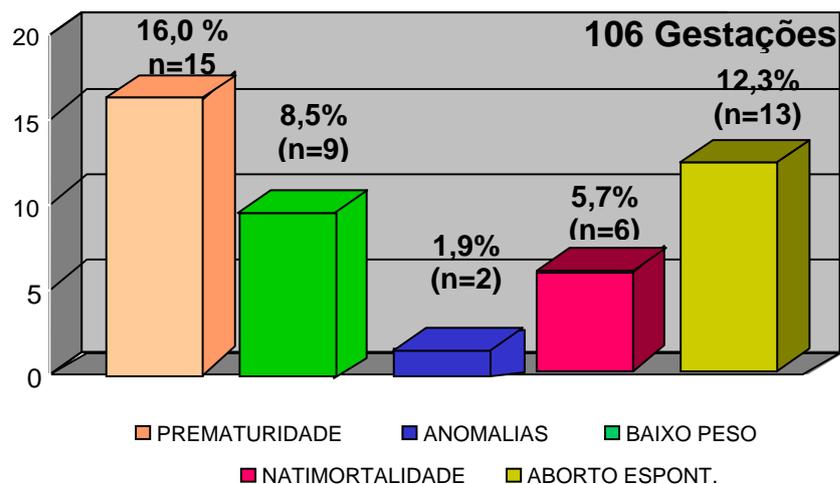
Foram administrados corticosteróides durante 15 gestações. Não houve diferença significativa entre o uso ou não da medicação quanto à presença de alterações no conceito ($\chi^2 = 3.714$, $p = 0,14$) (prematuridade ($p = 0,9999$); anomalias congênitas ($p = 0,3005$); baixo peso ao nascer ($p = 1585$); natimortalidade ($p = 0,4344$) e aborto espontâneo ($p = 0,8880$). As alterações e a evolução do conceito de mães que utilizaram corticosteróides durante a gestação estão demonstradas no gráfico 8.

Gráfico 8 - Alterações e evolução do conceito com o uso de corticosteróides durante a gestação pela mãe



As alterações e a evolução do conceito de mães que não utilizaram medicamentos durante a gestação estão demonstradas no gráfico 9.

Gráfico 9 - Alterações e evolução do conceito sem o uso de medicações durante a gestação pela mãe



Dos 69 pacientes que utilizavam alguma medicação para o tratamento da DII, antes do período gestacional, 19 (27,5%) pararam de utilizar medicações, durante a gravidez porque estavam bem em relação à doença, 8 pacientes (11,6%) pararam por orientação médica e 5 (7,2%) pacientes pararam por medo dos efeitos colaterais.

6 DISCUSSÃO

A DII é uma moléstia que atinge principalmente jovens, sendo diagnosticada, na sua grande maioria, na 2ª e 3ª década de vida. Tem-se verificado uma incidência crescente desta doença nos últimos anos, em vários países [34-36]. Em nosso meio, o grande número de trabalhos publicados corrobora com esse aumento de incidência [37-50]. Como a maioria dos pacientes é jovem, sendo aproximadamente 50% do sexo feminino, há interesse em saber como a DII atua sobre a gestação e o feto e vice-versa. Por essa razão julgamos oportuno este estudo. Outro aspecto que nos estimulou a estudar este tema, foram os achados controversos da literatura.

6.1 Fecundidade

Comparando a média de gestações por paciente com DII, em relação aos dados fornecidos pelo Datasus [30], verificamos que os dados foram similares ao do restante da população no Brasil, nos últimos cinco anos. Portanto a DII, não interferiu neste índice. Dados similares foram obtidos por outros autores [51]. Embora a média de gestações por paciente tenha se mantido, verificamos que após o início da DII, houve uma diminuição não significativa da média das gestações. Entre os motivos possíveis para justificar essa diminuição, devemos considerar as seguintes possibilidades:

1. Um grupo de pacientes já havia constituído família e não desejava mais filhos, ou não tinha companheiro (53,8%).
2. Outro grupo não desejava filhos por vários motivos não relacionados à DII (problemas conjugais, excesso de trabalho, etc.)
3. E, finalmente, um terceiro grupo responsabilizava a doença como causa de não ter filhos, representando aproximadamente um quinto desta casuística (20,6%). No entanto é importante frisar que o fato de responsabilizar a doença, não é sinônimo a impossibilidade de concepção. Este dado, embora não o motivo mais freqüente para não engravidar, demonstra a importância das DII no planejamento familiar. Outra consequência secundária deste fato é a eventual influência da DII no relacionamento conjugal, uma vez que pode frustrar a expectativa do cônjuge em formar uma família.

As causas mais prováveis para os casais não terem filhos são a dificuldade de relacionamento, problemas com a imagem corporal, medo de engravidar e aconselhamento médico inapropriado, conforme apontado por outros autores [52-54].

Em nossa casuística, houve redução do número de filhos de mães com DII por escolha própria, quer por medo da doença ou simplesmente por não quererem ter filhos. Portanto, trata-se na maioria das vezes da escolha da paciente e não a impossibilidade de conceber conforme já referido na literatura por diversos autores [7,24,52-54].

Estudos antes da década de 90 demonstraram altas taxas de infertilidade, atingindo até 66% das mulheres com DC [55,56] e até 49 % das mulheres com RC [3]. Esta taxa diminuiu nos estudos mais recentes oscilando entre 5 e 14% e não se diferencia da taxa da população geral, o mesmo fato foi por nós observado [19,20,24,30,54]. Provavelmente os trabalhos mais recentes incluem pacientes tratadas com drogas inexistentes até então e maiores cuidados com a desnutrição o que justificaria a discrepância entre os dados.

A infertilidade aumenta com a idade [8], cirurgias prévias e outras alterações principalmente na DC grave, quando há comprometimento ovariano e da tuba uterina [7,17,54]. Mulheres que desenvolvem DII antes da primeira gestação têm menos filhos do que a população controle ou mulheres que desenvolveram a doença após ter tido seu primeiro filho [17]. Embora exista a probabilidade de terem menos filhos por razões anatômicas não se podem excluir outras razões como o medo da doença, recomendações médicas, entre outras.

Poucas pacientes não conseguiram engravidar. Porém, não foi objetivo deste trabalho averiguar as causas, que poderiam inclusive ser consequentes aos problemas relacionados ao cônjuge. Portanto, nossos dados não nos permitem concluir nada a respeito da fertilidade.

6.2 Efeitos da gestação sobre a DII

A grande maioria das mulheres com DII (aproximadamente 2/3) não apresentou alteração da atividade da doença quando ficaram grávidas.

No entanto, quando estudamos isoladamente a DC e a RC, verificamos que o grupo constituído por pacientes com RC tendeu a se manter sem alteração do quadro clínico em porcentagem superior ao grupo com DC. Nas pacientes com DC, os resultados foram similares entre o grupo que mostrou alteração do quadro clínico com o grupo que permaneceu inalterado durante a gestação. Verificamos ainda que houve tendência maior na DC a apresentar melhora do quadro clínico durante a gestação. Estes dados são coincidentes com os da literatura [3-7,9,11,12,14,18,20,57-63]. Quando avaliamos os grupos que não utilizaram medicações durante a gestação também observamos que as pacientes com DC tiveram uma taxa de melhora da atividade da doença durante esse período maior que no grupo de RC.

Neste estudo, 30% (3/9) das pacientes que estavam em remissão antes da gestação e que pararam de fazer uso das medicações específicas para o tratamento da DII, durante a gravidez, apresentou piora da atividade da doença. Esta piora é vista quando há a suspensão dos medicamentos de manutenção [10].

6.3 Efeitos da DII sobre a gestação

O efeito da DII na gestação e seu prognóstico estão primariamente dependentes da atividade da doença no momento da concepção e durante a gestação. A maioria dos estudos demonstrou que mulheres com doença inativa durante a gestação não apresentou risco maior de prematuridade, anomalias congênitas, natimortalidade, baixo peso ao nascer e abortamento espontâneo [6-11,13-15,64]. Quando a doença está ativa no momento da concepção ou durante a gestação há associação de pior prognóstico da gestação e dos conceptos em alguns estudos [5,13,15,19,20,21]. Entretanto, existem estudos que demonstraram que a DII é um fator de risco independente para as complicações do feto independente da atividade da doença e tratamento clínico [65]. Esse risco parece ser maior na DC do que na RC [18].

Estudos caso- controles demonstraram risco maior de prematuridade, baixo peso ao nascer e abortamento espontâneo em conceptos de mães com DC, principalmente após o diagnóstico da doença [5,22,23], exceto quanto às anomalias congênitas [66] e natimortalidade [9], que não foram maiores.

No nosso estudo, observou-se maior taxa de prematuridade nas gestantes com DC sem atividade do que naquelas com atividade.

Embora o número de partos cesáreos tenha sido maior na população do estado de São Paulo, as pacientes que, aqui no Hospital das Clínicas de São Paulo foram tratadas, provavelmente tiveram um melhor atendimento obstétrico dando maior incentivo ao parto normal, exceto nos casos em que a DC tenha acometido a região perianal.

Realizamos um levantamento dos dados relacionados com o prognóstico dos fetos e tipos de partos em gestação de mulheres do Estado de São Paulo no período de 2000 a 2005, para comparação com os dados do nosso trabalho. Estes dados figuram na tabela 8.

Tabela 8 - Distribuição segundo o prognóstico dos fetos e tipos de partos em gestação de mulheres do Estado de São Paulo no período de 2000 a 2005

| Alterações do conceito e Tipo de parto | 2000 | 2001 | 2002 | 2003 | 2004 | 2005 |
|----------------------------------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| Prematuridade | 7,1% | 7,0% | 7,0% | 7,3% | 7,6% | 7,7% |
| Baixo peso ao nascer | 8,4% | 8,9% | 9,0% | 9,2% | 9,0% | 8,9% |
| Anomalia congênita | 0,6% | 0,6% | 0,6% | 0,6% | 0,7% | 0,7% |
| Natimortos | 1,3% | 1,2% | 1,2% | 1,0% | 1,0% | 0,9% |
| Parto vaginal | 51,2% | 50,3% | 49,6% | 48,6% | 47,2% | 46,1% |
| Parto cesáreo | 48,8% | 49,7% | 50,4% | 51,4% | 52,8% | 53,9% |

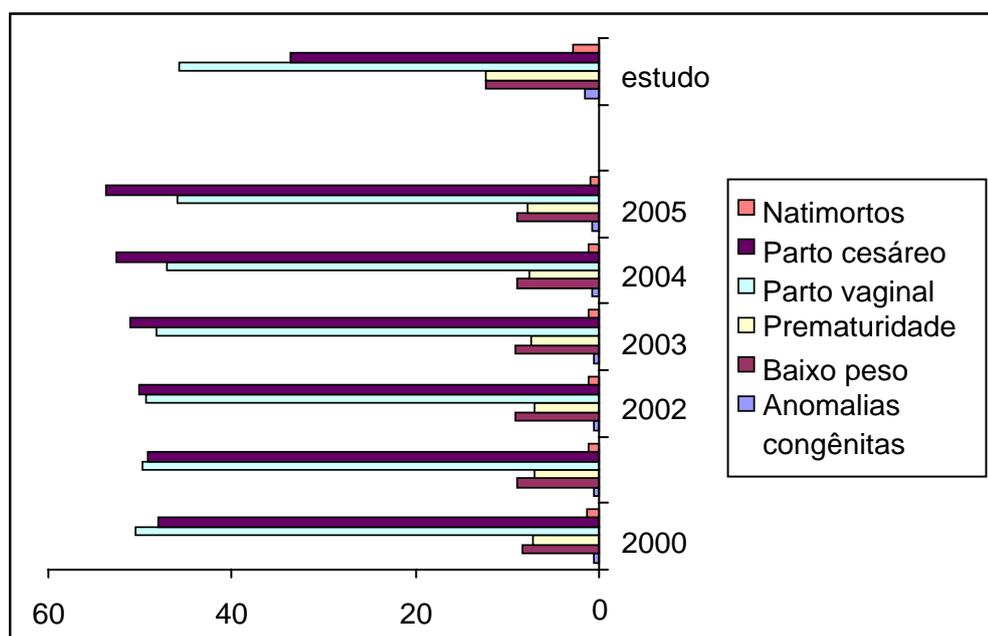
Fonte: Datasus

Pode-se observar que não houve alteração significativa entre os valores de cada categoria, ao longo dos 6 anos, fornecidos pelo Datasus, mostrando uma uniformidade dos dados.

Embora o número total tenha sido similar ao obtido pelo Datasus do Estado de São Paulo, quando analisamos os números antes e depois da DII, observamos que houve incidência significativamente maior de prematuridade após o início da doença.

A comparação das alterações e evolução do conceito neste estudo e nos conceitos do estado de São Paulo nos anos de 2000 a 2005 estão demonstradas no gráfico 10.

Gráfico 10 - Alterações e evolução do conceito neste estudo e nos conceitos do estado de São Paulo nos anos de 2000 a 2005



Fizemos um teste qui-quadrado de contingência, associando as alterações do conceito e os tipos de parto no estudo e no Datasus. Não foram encontradas diferenças significativas, quanto à prematuridade ($X^2=1,728$, $p=0,62$), às anomalias congênicas ($X^2=6,321$, $p=0,32$), à natimortalidade ($X^2=5,684$, $p=0,47$), ao baixo peso ($X^2=0,994$, $p=0,91$). Foi encontrada diferença significativa apenas para o tipo de parto ($X^2=13,623$, $p=0,038$). Nos dados do Datasus o parto cesáreo foi mais freqüente em média.

6.4 Localização da DII e as alterações do concepto

Não encontramos incidência maior de alterações do concepto nas pacientes com atividade da doença, quanto à localização da mesma, assim como outros autores [17,65,66] . No entanto, há divergência na literatura quanto a este aspecto [66]. O acometimento da porção ileal na DC pode estar relacionado à recém- nascidos com baixo peso ao nascer [67]. Apenas foi observada taxa maior de partos cesáreos nas pacientes com DC e acometimento da região perianal e intestino grosso, concomitantemente, pelo provável risco de piora da lesão perianal, com o parto vaginal. A cirurgia prévia à gestação pode ser um preditor para recém- nascidos com baixo peso, porém é uma afirmação conflitante [14,67].

6.5 Medicamentos utilizados na DII durante a gestação

A maioria das drogas utilizadas na doença inflamatória intestinal é segura quando utilizada durante a gestação. Porém muitas mulheres ficam apreensivas em utilizá-las durante a gestação e optam por descontinuar o tratamento, mesmo contra a orientação médica. Há situações em que há a descontinuidade do tratamento por orientação médica, sob a justificativa que as medicações poderiam prejudicar o concepto. O tratamento, seu início ou continuação da terapêutica medicamentosa, deve ser discutido com a paciente, devendo- se interromper o uso quando a doença estiver quiescente ou manter em doses efetivas menores. O importante é esclarecer

à paciente que doença ativa sem medicação é prejudicial ao conceito [7,13]. As drogas devem ser utilizadas em sua dose efetiva mais baixa e em um menor tempo possível.

Neste estudo, as únicas medicações estudadas foram os aminossalicilatos e o corticosteróides, pois o uso das outras medicações durante a gestação não foram em número expressivo ou significativo para se submeter à análise estatística.

Observamos algumas características nas pacientes com DII, quando analisamos a atividade da doença durante a gestação com e sem o uso de medicamentos específicos para seu tratamento. As taxas de piora da atividade da doença, quando as pacientes com RC e DC ficaram grávidas, foram similares, com ou sem o uso de medicações durante a gestação, para o tratamento da DII.

As pacientes com DC apresentaram taxa de melhora da atividade da doença maior do que as pacientes com RC, independente do uso de medicações. Porém, o grupo de pacientes com DC que utilizou medicamentos durante a gestação teve taxa de melhora semelhante comparada ao grupo de pacientes que não utilizou medicamentos.

A taxa de pacientes que utilizaram medicamentos, mesmo sem atividade da doença durante a gestação, foi maior no grupo de pacientes com RC. Isso demonstra que mesmo sem atividade da doença antes da gestação, há maior necessidade do uso de medicações durante a gestação na RC, para que se mantenha a doença em remissão durante o período gestacional.

6.5.1 Aminossalicilatos e DII

No nosso estudo, não houve maiores alterações nos conceitos, quando comparamos o grupo de gestantes que utilizou aminossalicilatos e o que não utilizou nenhuma medicação.

Há alguns trabalhos que demonstraram aumento nas taxas de prematuridade e baixo peso ao nascer naquelas que utilizaram aminossalicilatos, porém esse aumento foi atribuído ao efeito da atividade da doença e não à droga. Ainda não se tem dados suficientes que provem a segurança do uso de altas doses de aminossalicilatos durante a gestação (>3g / dia) [68,69].

Portanto, o uso da sulfassalazina e da mesalazina é considerado seguro durante a gestação [7], sendo recomendado o uso de até 2-3 g/dia.

6.5.2 Corticosteróides e DII

No nosso estudo, não houve maiores alterações nos conceitos, quando comparamos o grupo de gestantes que utilizou corticosteróides e o que não utilizou nenhuma medicação.

Há alguns estudos que demonstraram risco aumentado de fenda palatina e lábio leporino com o uso de corticosteróides durante a gestação [70-72], além de outros que demonstraram um aumento na incidência de fetos com baixo peso.

7 CONCLUSÃO

A DII não influenciou diretamente na fecundidade na grande maioria das pacientes, uma vez que houve predominância de fatores de natureza pessoal.

A gestação influenciou positivamente a evolução da DC, tanto nas pacientes que utilizaram medicamentos, quanto nas pacientes que não utilizaram. Já na RC, não houve influência importante da gestação na atividade da doença, uma vez que a grande maioria das gestantes permaneceu com a atividade inalterada, independente do uso ou não da medicação.

A DC interferiu na taxa de prematuridade, mesmo estando inativa durante a gestação, sendo maior após o início dos sintomas relacionados à essa DII, independente da atividade da doença.

Não houve influência da DII sobre o baixo peso ao nascer, anomalias congênitas ou natimortalidade dos conceptos, abortamentos naturais e provocados.

Em relação à localização da doença, houve maior taxa de proles com alterações quando todo o cólon estava comprometido na mãe com RC. Em relação à DC, não houve relação entre a localização da doença e as alterações do concepto.

A DII não influenciou o tipo de parto, exceto nos casos de doença perianal extensa associada à doença colônica.

8 REFERÊNCIAS

1. Peppercorn MA. Fertility, pregnancy and nursing in inflammatory bowel disease. Disponível em: <http://www.uptodate.com>.
2. Rogers RG, Katz VL. Course of Crohn's disease during pregnancy and its effect on pregnancy outcome: a retrospective review. *Am J Perinatol* 1995; 12: 262-264.
3. De Dombal FT, Watts JM, Watkinson G, Goligher JC. Ulcerative colitis and pregnancy. *Lancet II* 1965 Sep 25; 2(7413): 599-602.
4. Mogadam DM, Korelitz BI, Ahmed SW, et al. The course of inflammatory bowel disease during pregnancy and postpartum. *Am J Gastroenterology* 1981 Apr; 75(4): 265-269.
5. Nielsen OH, Andreason B, Bondensen S, et al. Pregnancy in Crohn's disease. *Scand J Gastroenterol* 1984 Sep; 19(6): 724-732.
6. Lamah M, Scott HJ. Inflammatory bowel disease and pregnancy. *Int J Colorectal Dis* 2002; 17: 216–22.
7. Caprilli R, Gassull MA, Escher JC, et al. European Crohn's and Colitis Organisation. European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: special situations. *Gut* 2006; 55(Suppl. 1): i36–58.
8. Elbaz G, Fich A, Levy A, Holcberg G, Sheiner E. Inflammatory bowel disease and preterm delivery. *Int J Gynaecol Obstet* 2005; 90: 193–197.

9. Calderwood AH, Kane SV. IBD and pregnancy. *Mèd Gen Méd* 2004 Oct 8; 6(4): 14.
10. Beniada A, Benoist G, Maurel J, Dreyfus M. Inflammatory bowel disease and pregnancy: report of 76 cases and review of the literature. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2005; 34: 581–588.
11. Ferrero S, Ragni N. Inflammatory bowel disease: management issues during pregnancy. *Arch Gynaecol Obstet* 2004; 270: 79–85.
12. Miller JP. Inflammatory disease in pregnancy: a review. *J R Soc Med* 1986; 79: 221–225.
13. Asimakopoulos G. Pregnancy and inflammatory bowel disease. *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi* 2004; 108: 46–50.
14. Bush MC, Patel S, Lapinski RH, Stone JL. Perinatal outcomes in inflammatory bowel disease. *J Matern Foetal Neonatal Med* 2004; 15: 237–241.
15. Woolfson K, Cohen Z, McLeod RS. Crohn's disease and pregnancy. *Dis Colon Rectum* 1990; 33: 869–873.
16. Bortoli A, Saibeni S, Tatarella M, Prada A, Beretta L, Rivolta R, Politi P, Ravelli P, Imperiali G, Colombo E, Pera A, Daperno M, Carnovali M, Franchis R, Vecchi M on behalf of the Study Group for Inflammatory Bowel Diseases (GSMII). Pregnancy before and after the diagnosis of inflammatory beowel diseases: retrospective case- control study. *J Gastroenterol Hepatol* 2007; 22: 542-549.
17. Mayberry JF, Weterman IT. European survey of fertility and pregnancy in women with Crohn's disease: a case control study by European collaborative group. *Gut* 1986; 27:821-825.

18. Baiocco PJ, Korelitz BI. The influence of inflammatory bowel disease and its treatment on pregnancy and foetal outcome. *J Clin Gastroenterol* 1984; 6: 211–216.
19. Willoughby CP, Truelove SC. Ulcerative colitis and pregnancy. *Gut* 1980 Jun; 21: 469–474.
20. Khosla R, Willoughby CP, Jewell DP. Crohn's disease and pregnancy. *Gut* 1984; 25: 52–56.
21. Schofield PF, Turnbull RB, Hawk WA. Crohn's disease and pregnancy. *BMJ* 1970 May 9; 2(5705): 364.
22. Dominitz JA, Young JC, Boyko EJ. Outcomes of infants born to mothers with inflammatory bowel disease: a population-based cohort study. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 641–648.
23. Fonager K, Sorensen HT, Olsen J, Dahlerup JF, Rasmussen SN. Pregnancy outcome for women with Crohn's disease: a follow-up study based on linkage between national registries. *Am J Gastroenterol* 1998; 93: 2426–2430.
24. Baird DD, Narendranathan M, Sandler RS. Increased risk of preterm birth for women with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 1990; 99: 987–994.
25. Lene Riis, Ida Vind, Patrizia Politi, et al. On behalf of the European Collaborative study group on inflammatory bowel disease (EC-IBD). Does pregnancy change the disease course? A Study in a European Cohort of Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 1539–1545.
26. Srinivasan R. Infliximab treatment and pregnancy outcome in active Crohn's disease. *Am J Gastroenterology* 2001 Jul; 96(7): 2274-2275.

-
27. Lichtenstein G, Cohen RD, Feagan BG, et al. Safety of infliximab in Crohn's disease: data from the 5000-patient TREAT registry. *Gastroenterology* 2004; 126(suppl): A54
28. Katz JA, Antoni C, Keenan GF, et al. Outcome of pregnancy in women receiving infliximab for the treatment of Crohn's disease and rheumatoid arthritis. *Am J Gastroenterology* 2004 Dec; 99(12): 2385-2392.
29. Rezende J. *Obstetrícia*. 9ª edição. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2002.
30. Datasus: www.datasus.org.br
31. Truelove SC, Witts LJ. Cortisone in ulcerative colitis: final report on a therapeutic trial. *BMJ* 1955;2:1041-8.
32. Harvey RF, Bradshaw JM. A simple index of Crohn's disease activity. *Lancet* 1980;1:514-515.
33. Moretin, Pedro. *Estatística Básica*. Ed. Atlas, 2005.
34. Sandler R, Loftus E Jr. Epidemiology of inflammatory bowel disease. Em: Sartor R, Sandborn W, editors. *Kirsner's inflammatory bowel diseases*. 6ª edição. Philadelphia: Saunders; 2004. p. 245-62.
35. Epidemiology of inflammatory bowel disease in Asia. *Indian J Gastroenterol* 2007 Nov-Dec; 26(6):285-289.
36. Recent trends in the epidemiology of inflammatory bowel diseases: up or down? *World J Gastroenterol* 2006 Oct; 12(38): 6102-6108.
37. Reis Neto JA, Reis Jr JA. Formas clínicas de apresentação da doença de Crohn. In: Habr-Gama A, Barone B. *Atualização em coloproctologia*. São Paulo: 1995.

38. Bonardi RA, Oliveira JR. Doença de Crohn anoretoperineal. In: Habr-Gama A, Barone B, editores. *Atualização em Coloproctologia*. São Paulo: 1995. p. 189-196.
39. Costa ACT, Bettarello A. Editorial: Doença Inflamatória Crônica do Intestino e Risco de Câncer. *Revista do Hospital das Clínicas de São Paulo*, 1981;36:189-193.
40. Fiss E, Steinwaurz F, Vannucci AB, Succi CM. Derrame pleural: uma complicação extra-intestinal da doença de Crohn. *J. Pneumologia*. 2002; 28: 285-287.
41. Godoy AC, Habr-Gama A, Mauro E. Moléstia de Crohn primária do intestino grosso. *Revista Paulista de Medicina* 1965;66:273-280.
42. Habr-Gama A, Teixeira MG. Doença de Crohn do intestino delgado e do intestino grosso. In: Raia AA, Zerbini EJ. *Clínica Cirúrgica – Alípio Correia Netto*. 4a ed. São Paulo: Sarvier; 1988. p-419-432.
43. Habr-Gama A. Doença de Crohn. In: Moreira H. *Atualização em Coloproctologia*. 1ª ed. Goiânia: Escaleno Ltda; 1992. p-145-156.
44. Jorge JMN, Habr-Gama A. Proctocolectomia total no tratamento das doenças inflamatórias intestinais. In: Habr-Gama A, Barone B. *Atualização em Coloproctologia*. São Paulo: 1995. p-111-120.
45. Kotze LMS Doença de Crohn – Experiência pessoal. *Revista Brasileira de Coloproctologia* 1991; 11: 9-14.
46. Laudanna AA. Importância das doenças inflamatórias intestinais na gastroenterologia atual. In: Habr-Gama A, Barone B. *Atualização em Coloproctologia*. São Paulo: 1995. p-1-7.

-
47. Silva AL, Melanazo HV, Queiroz E, Andrade DO. Doença de Crohn. *Revista Brasileira de Medicina* 1990; 47:319-334.
48. Magalhães AFN. Doença de Crohn. In: *Gastroenterologia Clínica*. 2ª ed. Rio de Janeiro: Ed. Guanabara Koogan S.A; 1988.p-653-663. Moura-Filho GL, Ribeiro S. Manifestações articulares da doença inflamatória intestinal. *Arq Gastroenterol*. 1985; 22: 186-191.
49. Teixeira MG, Habr-Gama A. Tratamento cirúrgico da doença de Crohn intestinal. In: Habr-Gama A, Barone B. *Atualização em Coloproctologia*. São Paulo: 1995. p-173-187.
50. Teixeira MG. *Tratamento cirúrgico da doença de Crohn*. São Paulo, 2000; Tese de Livre Docência USP.
51. Olsen KO, Juul S, Berndtsson I *et al*. Ulcerative colitis: female fecundity before diagnosis, during disease, and after surgery compared with a population sample. *Gastroenterology* 2002; 122: 15-19.
52. Moody G, Probert C, Srivasta, et al. Sexual dysfunction among patients with inflammatory bowel disease. *Digestion* 1993; 52: 256-260.
53. Hudson M, Flett G, Sinclair TS, et al. Fertility and pregnancy in inflammatory bowel disease. *Int J Gynaecol Obstet* 1997; 58: 229-237.
54. Marri SR, Ahn C, Buchman AL. Voluntary childlessness is increased in women with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2007 May; 13(5); 591-599.
55. Fielding JF, Cooke WT. Pregnancy and Crohn's disease. *BMJ* 1970; 2: 76-77.

-
56. Fielding JF. Pregnancy and inflammatory bowel disease. *Ir J Med Sci* 1982; 151:194-202.
57. Alstead EM. Inflammatory bowel disease and pregnancy. *Postgrad Med J* 2002; 78: 23-26.
58. Nielsen OH, Andreasson B, Bondensen S, Jarnum S. Pregnancy in ulcerative colitis. *Scand J Gastroenterology* 1983; 18: 735- 742.
59. Homan WP, Thorbjarnarson B. Crohn disease and pregnancy. *Arch Surg* 1976; 111: 545-547.
60. Nwokolo CU, Tan WC, Andrews HA, et al. Surgical resection in parous patients with distal ileal and colonic Crohn's disease. *Gut* 1994; 35: 220-223.
61. Katz JA. Pregnancy and inflammatory bowel disease. *Curr Opin Gastroenterol* 2004; 20; 328-332.
62. Norgard B, Fonager K, Sorensen HT, Olsen J. Birth outcomes of women with ulcerative colitis: a nationwide Danish cohort study. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 3165-3170.
63. Kornfeld D, Cnattingius S, Ekblom A. Pregnancy outcomes in women with inflammatory bowel disease – A population-based cohort study. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 177: 942-946.
64. Riis L, Vind I, Politi P et al. On behalf of the European Collaborative study group on inflammatory bowel disease (EC-IBD). Does pregnancy change the disease course? A study in a European Cohort of patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 1539-1545.
65. Ira M, Hanan, MD. Inflammatory bowel disease in the pregnant woman. *Comprehensive Therapy* 1993; 19(3): 91-95.

-
66. Fedorkow DM, Persaud D, Nimrod MB. Inflammatory bowel disease: a controlled study of late pregnancy outcome. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 160: 998-1001.
67. Moser MA, Okun NB, Mayes DC, Bayley RJ. Crohn's disease pregnancy and birth weight. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 1021-1026.
68. Diav- Citrin O, Park YH, Veerasuntharam G, et al. The safety of mesalamine in human pregnancy: a prospective controlled cohort study. *Gastroenterology* 1998; 114: 23-28.
69. Colombel JF, Brabant G, Gubler MC, et al. Renal insufficiency in infant: side-effect of prenatal exposure to mesalazine? *Lancet* 1994; 344: 620- 621.
70. Rodriguez- Pinilla E, Martinez-Frias ML. Corticosteroids during pregnancy and oral clefts: a case- control study. *Teratology* 1998; 58: 2-5.
71. Carmichael SL, Shaw GM. Maternal corticosteroid use and risk of selected congenital anomalies. *Am J Med Genet* 1999; 86: 242-244.
72. Park- Wyllie L, Mazzotta P, Pastuszak A, et al. Birth defects after maternal exposure to corticosteroids: prospective cohort study and meta-analysis of epidemiological studies. *Teratology* 2000; 62: 385-392.

Livros Grátis

(<http://www.livrosgratis.com.br>)

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

[Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE](#)

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)

[Baixar livros de Literatura](#)
[Baixar livros de Literatura de Cordel](#)
[Baixar livros de Literatura Infantil](#)
[Baixar livros de Matemática](#)
[Baixar livros de Medicina](#)
[Baixar livros de Medicina Veterinária](#)
[Baixar livros de Meio Ambiente](#)
[Baixar livros de Meteorologia](#)
[Baixar Monografias e TCC](#)
[Baixar livros Multidisciplinar](#)
[Baixar livros de Música](#)
[Baixar livros de Psicologia](#)
[Baixar livros de Química](#)
[Baixar livros de Saúde Coletiva](#)
[Baixar livros de Serviço Social](#)
[Baixar livros de Sociologia](#)
[Baixar livros de Teologia](#)
[Baixar livros de Trabalho](#)
[Baixar livros de Turismo](#)