

Saber viver com a artrite reumatoide ou a espondilite anquilosante na gravidez

Knowing how to live with rheumatoid arthritis or ankylosing spondylitis during pregnancy

João Araújo Correia*

Resumo

A artrite reumatóide (AR) e a espondilite anquilosante (EA) são doenças que atingem mulheres jovens que vêm a manifestar o seu desejo de engravidar. O médico deve estar preparado para responder a todas as perguntas, realçando as vantagens de uma gravidez planeada. O objectivo primordial, conseguido com a colaboração estreita entre o obstetra e o internista ou reumatologista, é o de manter a doença reumática inactiva, com as drogas mais seguras para a mãe e para o feto. Nada pode impedir uma mulher com AR ou EA de ser mãe. De uma forma geral, pode dizer-se que a gravidez é um período de tolerância imunológica, podendo até esperar-se uma melhoria destas doenças reumáticas.

Palavras chave: artrite reumatoide, espondilite anquilosante, medicamentos, gravidez.

Abstract

Rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis are diseases that strike young women that eventually demonstrate the desire of getting pregnant. The doctor must be prepared to answer all questions, pointing out the advantages of planned pregnancy. The main goal, by achieving the strong collaboration between the obstetrician and the internist or rheumatologist, is to maintain the illness inactive, with the safest drugs for the mother and the fetus. Nothing can stop a woman with RA or AS from being a mother. In general, one can say pregnancy is a period of immunologic tolerance, being even possible to wait for these diseases to get better.

Key words: rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, drugs, pregnancy.

Introdução

A artrite reumatóide e a espondilite anquilosante afectam muitas vezes mulheres jovens em idade fértil. O desejo de ter um filho é comum em quase todas as mulheres, e as que sofrem dessas doenças não constituem excepção. Às vezes, a medo, consultam o seu médico e fazem perguntas simples para as quais temos que ter respostas fundamentadas: Será que posso engravidar?; Como se irá comportar a minha doença durante a gravidez e após o parto?; A minha doença pode afectar o feto?; O que me é permitido tomar para as dores durante a gravidez?; Será que posso amamentar?.

Nos últimos anos, têm sido desenvolvidas novas terapêuticas e adoptadas dosagens de medicamentos já conhecidos, com uso nestas duas doenças, muito eficazes no controlo da sua actividade. É natural que a doente e o médico se sintam desconfortáveis ao abandonar uma terapêutica que tornou a doença praticamente silenciosa, sujeitando-se a uma exacerbação. Outro problema é que a gravidez pode ocorrer de forma não planeada, enquanto a doente toma a sua medicação habitual, colocando-se a questão da necessidade, ou não, de interrupção da mesma. De facto, nos EUA cerca de 50% das gestações não são planeadas e mais de 50% das mulheres só reconhecem que estão grávidas após a quarta semana de gestação.^{1,2}

Imunologia da gravidez

Entre as alterações imunológicas que ocorrem na gravidez há a referir a mudança do papel das citocinas, um predomínio das células Th2 (em vez de Th1), aumento da síntese hepática do complemento, diminuição da actividade das células *Natural Killer*, incremento nos receptores α para o TNF solúvel e aumento dos antagonistas para os receptores da

*Assistente Hospitalar Graduado de Medicina Interna

Unidade de Imunologia Clínica do HGSA E.P.E. Porto

Recebido para publicação a 02.01.08

Aceite para publicação a 18.01.09

interleucina-1.³ Todas estas alterações levam a que a gravidez possa ser encarada como um período de tolerância imunológica, dado que o feto acaba por ser um hemienxerto.⁴ Há referência na literatura de que esta “tolerância” será tanto maior quanto maior for a disparidade entre o HLA do feto e da mãe.³

Artrite reumatóide e gravidez

A artrite reumatóide é uma doença que afecta três vezes mais as mulheres que os homens, manifestando-se muitas vezes na idade fértil. O controlo da doença, cada vez mais possível através das medicações mais eficazes e agora disponíveis, faz com que as mulheres tenham maior actividade sexual e que o próprio desejo de serem mães ganhe uma outra dimensão.

A diminuição da concentração livre de TNF e de interleucina-1, que ocorre na mulher grávida, pode ser responsável pela melhoria, às vezes da própria remissão, da artrite reumatóide.³ Há alterações a nível da imunidade celular com redução da produção de células T-Helper, citoquinas, TNF- α e IL-12. Também a imunidade humoral está afectada na gravidez, com redução da produção de IgG.⁵ Aproximadamente 70 a 80% das mulheres com artrite reumatóide melhoram dos sintomas relacionados com a doença durante a gestação, facto notado a partir do primeiro trimestre e que se mantém até ao pós-parto imediato.^{3,6} Cerca de 90% das doentes têm uma exacerbação da artrite reumatóide no período pós-parto, usualmente nos primeiros três meses, o que coincide com a subida do factor reumatóide. Há autores que defendem que a amamentação pode favorecer o agravamento da artrite devido à acção da prolactina. Por esta razão, muitos advogam a reintrodução da terapêutica logo após o parto, o que deve ser balanceado com os benefícios da lactação. A maior parte dos estudos não mostram aumento da morbidade fetal ou materna ou dos abortamentos na artrite reumatóide, embora possa ser notada uma tendência para o nascimento de crianças de baixo peso e pré-eclampsia.³ A perda fetal nas doentes com artrite reumatóide situa-se nos 17% o que é similar aos 16% da população geral.⁵

Num estudo prospectivo randomizado com dez doentes com artrite reumatóide que engravidaram, três entraram em remissão da doença e quatro melhoraram. Registou-se agravamento da actividade da doença em seis doentes no período de 6 a 12 semanas após o parto.⁶

Espondilite anquilosante e gravidez

Os sintomas da espondilite anquilosante (EA) não se alteram em 80% dos casos, durante a gravidez. No entanto, verifica-se um agravamento da doença em 60 a 90% das doentes no período de 6 meses após o parto.⁶ No único estudo prospectivo conhecido, que envolve nove doentes com espondilite anquilosante grávidas, o índice de actividade da doença (BASDAI - Bath Ankylosing Spondylitis Activity Index) mostrou melhoria em quatro delas. A rigidez matinal diminuiu em sete das nove doentes no terceiro trimestre.⁶ Os 20% das doentes grávidas que melhoram da EA têm outras doenças concomitantes, tais como psoríase, doença inflamatória do intestino ou artrite das pequenas articulações.

Fármacos Permitidos e Proibidos

Analgésicos e anti-inflamatórios

Os anti-inflamatórios não esteróides (AINE) são permitidos para o controlo da dor. O seu uso deve ser limitado a cinco dias e acompanhado por uma monitorização frequente do feto, dado o risco de oligoamnios. A sua suspensão é obrigatória seis a oito semanas antes do parto. Sem o que podem ocorrer complicações no trabalho de parto, prolongando-o por interferência nas contracções uterinas e aumentando a hemorragia e ser deletérios para o feto, provocando o encerramento precoce do *ductus arteriosus*, hipertensão pulmonar, oligoamnios e disgenesia renal.^{3,1,7} Segundo a American Academy of Pediatrics, o Ibuprofeno, a Indometacina e o Naproxeno não são incompatíveis com a lactação.⁷ Os inibidores da ciclo-oxigenase 2 (Cox-2) também podem ser usados com as mesmas regras aplicadas aos anti-inflamatórios convencionais.⁸

O Paracetamol é um potente analgésico que também é permitido usar-se durante a gravidez para o controlo da dor.

A Prednisona e a Metilprednisolona passam a placenta em muito baixa concentração, sendo aceite um risco relativo de 3,4 para a fenda palatina, recomendando-se o uso de doses inferiores a 10 mg/dia.^{3,1} A razão para a baixa concentração destes corticóides no feto deve-se à sua metabolização na placenta pela 11-hydroxigenase, o que resulta que o feto seja exposto apenas a 10% da dose da mãe.⁷ A lactação é permitida.

Fármacos anti-reumáticos modificadores da doença

Hidroxicloroquina

Segundo os dados actuais, não lhe é atribuído um risco acrescido, tendo um perfil seguro na gravidez pelo que, quando a doença reumática está activa, não deve ser suspensa antes ou durante a gestação.^{1,8,9} Os estudos existentes também não comprovaram ocorrer lesão ocular no recém-nascido, na dose de 200 a 400 mg/dia,^{2,5} embora doses maiores habitualmente usadas na malária aguda tenham resultado em oculotoxicidade.⁹ A Food and Drug Administration (FDA) atribui-lhe a categoria C para o uso de medicamentos em grávidas, isto é, não há segurança completamente determinada, mas devendo ser usada se os benefícios são maiores que os eventuais riscos. A American Academy of Pediatrics considera a Hidroxicloroquina compatível com a manutenção da lactação.

Sulfassalazina

É considerado um fármaco seguro em todos os estádios da gravidez.⁵ Grande parte da experiência acumulada sobre os efeitos da sulfassalazina na gravidez, vem das doentes que padecem de doenças inflamatórias do intestino (DII), comprovando-se a ausência de lesão da mãe ou do feto. Um dos estudos, que chegou a esta conclusão, envolveu 400 mulheres com colite ulcerosa.² Dois outros estudos encontraram um risco de 2 a 3 vezes para o aparecimento de defeitos do tubo neural, cardiovasculares ou fendas orais, quando há exposição na gravidez precoce, sendo reforçada a recomendação para a administração à mãe de ácido fólico.¹ Para a FDA, tem uma categoria B, isto é, sem defeitos teratogénicos observados, embora o risco não possa ser totalmente excluído.⁹ No leite a concentração atingida é cerca de 50% da que está presente na mãe e a American Academy of Pediatrics aconselha vigilância da lactação, principalmente na suspeita da mãe ser uma acetiladora lenta, que atinge níveis mais elevados de sulfapiridina.⁷

Metotrexato

O Metotrexato (MTX) é usado em quase todos os doentes com artrite reumatóide, estando bem demonstrada o seu benefício, isoladamente ou em associação com outras terapêuticas, agindo de forma sinérgica. A toxicidade induzida pelo medicamento nos tecidos trofoblásticos e embrionários está claramente

demonstrada, sendo utilizada até como abortivo em casos de gestação ectópica ou interrupção voluntária da gravidez.¹⁰ A FDA atribui-lhe a Categoria X, isto é, os estudos em humanos e animais indicam que as reacções adversas ultrapassam claramente os benefícios.⁹

Assim, há um consenso generalizado de que na gravidez planeada o metotrexato deve ser suspenso cerca de 3 meses antes da concepção, dada a sua longa semivida. O problema maior, é o da gravidez desejada e não planeada, cuja ocorrência está longe de ser uma raridade. Em toda a literatura pode ler-se que o período crítico para a teratogénese se situa entre as 8 e as 10 semanas de gestação.^{11,10} As anomalias induzidas no feto são craniofaciais, dos membros e do sistema nervoso central (anencefalia, hidrocefalia, meningo-mielocelo). Por outro lado, vários estudos parecem comprovar que os efeitos teratogénicos provocados pelo MTX dependem da dose utilizada, que terá de ser superior a 10mg/semana para que se verifiquem.¹ Vale a pena referir um estudo baseado na resposta a um questionário enviado a vários centros, no período entre 1993 e 2001, que englobou um total de 28 gestações com exposição ao MTX (22 artrite reumatóide, 2 arterite de Takayasu, 22 artrite psoriática, 1 espondilite anquilosante, 1 dermatomiosite). O resultado foi de 19 recém-nascidos, 5 abortamentos electivos e 4 abortamentos espontâneos. Apenas um dos bebés mostrou anomalias *minor* (metatarso varo bilateral e angioma palpebral).¹¹ Este mesmo artigo, associou outras 15 gestações referidas na literatura como também tendo tido contacto com MTX, verificando a existência de um único caso (2,9%) de malformações atribuíveis à droga (braquicefalia, defeito neural, fémur curto). Num outro *report* de 10 gestações em que as mães estavam sob terapêutica em dose baixa com MTX, ocorreram 5 bebés normais e de termo e 5 abortamentos, 3 espontâneos e 2 electivos.⁴ Por isso, é sugerido que o uso de MTX em baixa dose, suspenso logo após a falta menstrual, não requer aborto terapêutico.¹¹ Será sensato para a mulher que concebeu enquanto estava a tomar dose baixa de MTX, fazer ecografia fetal às 12 e 18 semanas. Caso estas sejam normais, informá-la dos dados existentes da literatura, de forma a que possa participar na decisão sobre a interrupção ou não da gravidez.¹²

Leflunamida

Está claramente contraindicada na gravidez e lactação,

dado o seu potencial teratogénico e toxicidade para o embrião. A sua muito longa semivida, leva a que seja aconselhada a sua suspensão cerca de 2 anos antes da concepção, devendo, mesmo assim, promover-se o *wash-out* da droga com resina que altera a circulação entero-hepática (colestiramina 8g 2x/dia por 11 dias e testar níveis).^{8,13} Em 164 exposições à leflunamida, 43 gestações foram interrompidas, 36 sofreram abortamento espontâneo e 85 resultaram em recém-nascidos vivos, 7 deles com malformações.⁹ A FDA atribuiu-lhe a Categoria X para o uso na gravidez, isto é, os riscos ultrapassam claramente quaisquer benefícios.⁹

Sais de Ouro

É uma terapêutica já pouco usada no controlo da artrite reumatóide, mas que ainda se coloca como opção. Há poucos estudos sobre o seu uso na gravidez, havendo apenas um caso descrito com o aparecimento de fenda palatina.³ Embora os riscos pareçam ser maiores do que os benefícios, e admitida a continuação da terapêutica injectável durante a gravidez, quando a mulher tem a sua artrite reumatóide bem controlada com esse medicamento, embora tenha de haver uma maior vigilância da gestação e a lactação deva ser evitada.⁷ A FDA dá-lhe a Categoria C, o que significa que estão demonstradas malformações em estudos animais, mas que poderá ponderar-se a sua utilização na mulher grávida, se os benefícios são considerados substanciais.⁹

Ciclosporina

Há muita experiência acumulada com a ciclosporina na gravidez, que provém das mulheres transplantadas. Num vasto estudo que envolveu 410 gestações, de mulheres que mantiveram a terapêutica durante a gravidez, não foi detectado aumento do risco de malformações, prematuridade ou baixo peso, em relação aos controlos.¹ A FDA dá-lhe a Categoria C para o uso em grávidas (os riscos para o feto não estão excluídos, mas os benefícios esperados podem suplantá-los).^{9,4} A lactação deve ser desaconselhada.⁷

Agentes Biológicos

Anti-TNF's

O Infliximab, o Etanercept e o Adalimumab estão aprovados para uso na artrite reumatóide e na espondilite anquilosante, estando todos eles contraindicados na gravidez.³ A todos eles, a FDA atribuiu a Ca-

tegoria B, isto é, os dados existentes são insuficientes, pelo que o risco é indeterminado. No entanto, vale a pena realçar que não há qualquer estudo ou *case report* que associe qualquer um dos Anti-TNF's com embriotoxicidade, teratogenicidade ou aumento da perda fetal.⁸

O Infliximab é um anticorpo monoclonal que neutraliza a activação do TNF α , induzindo a apoptose dos monocitos, o que se traduz numa enorme potência anti-inflamatória. A maior parte da experiência do uso de Infliximab em grávidas provém das mulheres com doença de Crohn. Em dois estudos retrospectivos, um com 58 e outro com 10 gestações, não se comprovou qualquer efeito deletério para a mãe ou para o normal desenvolvimento do feto.¹ No estudo de Katz et al., que envolveu 96 gestações com exposição directa ao Infliximab, registaram-se 64 recém-nascidos vivos (67%) e 14 abortamentos (15%). À luz do conhecimento actual, o Infliximab deve ser suspenso pouco antes da concepção ou logo que ela é conhecida.¹³

Existe referido na literatura um estudo com Etanercept, envolvendo 14 mulheres, que apenas suspenderam o tratamento quando souberam que estavam grávidas, não tendo ocorrido quaisquer anomalias.¹⁴

Está descrito um caso com o uso de Adalimumab, tendo como resultado um bebé normal e de termo.¹

Rituximab

O Rituximab é um anticorpo monoclonal dirigido contra o antigénio CD20 expresso em linfócitos B maduros. O seu efeito depende da efectiva depleção dos linfócitos B, conseguida por vários mecanismos; imunidade celular (activação de células *natural killer*, da cascata do complemento e da promoção da apoptose dos linfócitos B CD20+). Há muito aprovado no tratamento do linfoma não Hodgkin, foi

recentemente aceite nos EUA e na Europa, para o tratamento da artrite reumatóide, que se mantém activa após o tratamento com um inibidor TNF.¹⁵ Os dados actuais suportam claramente o importante papel reservado aos linfócitos B na patofisiologia da artrite reumatóide (AR). O Rituximab já provou que pode induzir a remissão em doentes com AR activa. O estudo *REFLEX* envolveu 520 doentes com AR activa, apesar do uso de anti-TNF, e demonstrou o benefício da terapêutica.¹⁵

É desconhecido o grau de segurança para o uso do Rituximab na gravidez. Apenas encontrei 3 casos descritos na literatura (dois de linfoma não Hodgkin

e um de anemia hemolítica auto-imune), 2 em que a droga foi administrada no 1º trimestre da gravidez e 1 no 2º trimestre.^{16,17} Todos eles resultaram em crianças normais e de termo, sem alterações significativas na contagem de células B ou do sistema imune. No entanto, é conhecido que o Rituximab é um anticorpo quimérico IgG, que atravessa a placenta e interage com as células B do feto. Assim, é uma terapêutica contra-indicada na gravidez, mas não há dados que suportem um aborto terapêutico quando a sua administração ocorreu no período pré ou pós-concepção.

Imunossuppressores

Ciclofosfamida

É um fármaco com contra-indicação absoluta na gravidez, apenas devendo ser ponderada em situação de risco de vida para a mãe, sem que exista terapêutica alternativa.¹ Leva a defeitos crânio-faciais no 1º trimestre e mielotoxicidade na fase tardia da gravidez. Dado que aparece em concentração significativa no leite materno, a lactação está excluída.⁷

Azatioprina

É um medicamento que pode ser administrado durante a gravidez, numa dose inferior a 2mg/Kg/dia, dado que o fígado do feto não a converte no metabolito activo.⁸ A experiência vem da manutenção da terapêutica em mulheres transplantadas. O maior estudo publicado deste grupo de doentes mostrou 190 bebés saudáveis, sem qualquer defeito estrutural.¹ A FDA atribuiu-lhe a Categoria D, isto é, evidência de risco fetal que pode ser aceitável em vista do benefício esperado. Não deve ser dada durante a lactação.

Discussão e conclusões

A gravidez pode ser planeada ou inesperada. As doentes com artrite reumatóide podem esperar uma melhoria da actividade da doença em 80% dos casos, que ocorre logo no 1º trimestre. No entanto, 90% destas experimentam uma reactivação da doença no pós-parto imediato. Por outro lado, 80% das mulheres com espondilite anquilosante não têm qualquer mudança da actividade da doença durante a gestação, mas a maioria sofre um agravamento significativo no período de 6 meses após o nascimento.

É importante notar que não há qualquer medicação usada nestas duas doenças a que tenha sido atribuída a classificação A pela FDA, no que diz respeito ao seu

uso durante a gravidez, isto é, não existem estudos adequados e bem controlados que excluam quaisquer riscos para a mãe e feto, em qualquer estágio da gestação. Por isso, qualquer terapêutica tem de ser ponderada no balanço entre o benefício esperado e o risco potencial.

Quando a doença está activa, a terapêutica é necessária e deve ser escolhida no sentido da obtenção do melhor controlo possível e da minimização dos riscos.

Para os agentes modificadores da doença, a hidroxicloroquina e a sulfassalazina são as opções seguras. A azatioprina e a ciclosporina poderão ser usadas com cautela e só quando os benefícios esperados suplantam os riscos. Para a analgesia, o paracetamol em dose baixa é seguro para o feto e para a mãe, bem assim como os anti-inflamatórios não esteróides, desde que descontinuados 8 semanas antes do parto. Também é permitido o uso da prednisona ou da metilprednisolona, quando a inflamação é preponderante, em doses inferiores a 10 mg/dia. O metotrexato e a leflunamida estão contra-indicados e devem ser suspensos profilacticamente na gravidez planeada. Os agentes biológicos deverão ser suspensos logo que a gravidez é conhecida. ■

Bibliografia

- Christina D Chambers, Zuehre N Tutuncu, Diana Johnson, Kenneth L Jones: Human pregnancy safety for agents used to treat rheumatoid arthritis: adequacy of available information and strategies for developing post-marketing data. *Arthritis Research & Therapy* 2006; 8:225.
- Christina Chambers, Gideon Koren, Zuhre n Tutuncu, Diana Johnson, Keneth L Jones: Are new agents used to treat rheumatoid arthritis safe to take during pregnancy? *Canadian Family Physician* 2007; 53: 409-412.
- Bonnie L Bermas: Rheumatoid arthritis and pregnancy. www.UpToDate.com 2007.
- Benjamin Bar Oz, Richard Hackman, Tom Einarson, Gideon Koren: Pregnancy outcome after cyclosporine therapy during pregnancy: A meta-analysis. *Transplantation* 2001; 71(8): 1051-1055.
- Vishal R Tandon, Sudhaa Sharma, Annil Mahajan, Vijay Kahajuria, Ajay Kumar: Pregnancy and Rheumatoid Arthritis. *Indian J Med Sci* 2006; 60(8):334-344.
- M Ostensen, L Fuhrer, R Mathieu, MSeitz, P M Villiger: A prospective study of pregnant patients with rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis using validated clinical instruments. *Ann Rheum Dis* 2004;63:1212-1217.
- Namietta M janssen, Marcia S Genta: The effects of immunosuppressive and anti-inflammatory medications on fertility, pregnancy, and lactation. *Arch Intern Med* 2000; 160: 610-619.
- P Saar, W Hermann, U Muller-Ladner: Connective tissue diseases and pregnancy. *Rheumatology* 2006;45:30-32.
- Fokaline Vroom, Hermien Walle, Mart Van de Laar, Jacobus Brouwers, Lolkje Jong-van den Berg: Disease-Modifying Antirheumatic Drugs in Pregnancy. *Drug Safety* 2006;29(10):845-863.

10. A J Kinder, J Edwards, A Samanta, F Nichol: Pregnancy in a rheumatoid arthritis patient on infliximab and methotrexate. *Rheumatology* 2004;43:1195-1196.
11. Bénédicte Lewden, Thierry Vial, Elisabeth Elefant, Agnès Nelva, Patrick Carlier, Jacques Descotes: Low dose methotrexate in the first trimester of pregnancy: results of a French Collaborative Study. *The Journal of Rheumatology* 2004;31(12): 2360-2364.
12. Monika Ostensen, Helge Hartmann, Kjell Salvesen: Low dose weekly methotrexate in early pregnancy. A case series and review of the literature. *The Journal of Rheumatology* 2000;27(8): 1872-1875.
13. Jeffrey A Katz, Christian Antoni, Gregory F Keenan, Deirdre E Smith, Stephen J. Jacobs, Gary R Lichtenstein: Outcome of pregnancy in women receiving infliximab for the treatment of Crohn's Disease and Rheumatoid Arthritis. *Am J Gastroenterol* 2004;99:2385-2392.
14. Chakravarty E F, Sanchez Yamamoto, Bush T M: Disease Modifying anti-rheumatic drugs in women with Rheumatoid Arthritis of childbearing age: a survey of practice pattern and frequency outcomes. *J Rheumatol* 2003;30:241-246.
15. Josef S Smolen, Daniel Aletaha, Michael H Weisman, Paul Emery: New Therapies for treatment of rheumatoid arthritis. www.thelancet.com Published online June 13, 2007.
16. Kimby E, Sverrisdottir A, Ellinder G: Safety of rituximab therapy during the first trimester of pregnancy: a case history. *Eur J Haematol* 2004;72(4):292-295.
17. Ojeda-Urbe M, Guillot C, Jung G, Drenou B, Brunot A: Administration of rituximab during the first trimester of pregnancy without consequences for the newborn. *J Perinatol* 2006;26(4):252-255.