

**FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA**



---

**DOENÇAS INFLAMATÓRIAS ARTICULARES E GRAVIDEZ:  
PROBLEMAS DE ORIENTAÇÃO TERAPÊUTICA**

---

Autora: Cátia Lia Martins de Azevedo Abreu

Orientador: Professor Doutor José Paulo Achando Silva Moura

Co-orientador: Dr. Pedro Miguel Martins de Azevedo Abreu

[catia.abreu@gmail.com](mailto:catia.abreu@gmail.com)



Dissertação para cumprimento dos requisitos necessários à obtenção do grau de Mestre em Medicina, realizada sob orientação científica do Professor Doutor Paulo Moura, Director do Serviço de Obstetrícia dos Hospitais da Universidade de Coimbra e Professor Associado da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, tendo sido co-orientador o Dr. Pedro Miguel Martins de Azevedo Abreu, Director da Unidade de Reumatologia da Unidade Local de Saúde de Castelo Branco, EPE.



## RESUMO

**Introdução:** A auto-imunidade pode afectar a fertilidade e a gravidez, com implicações sobre a mãe e o produto de concepção. Em contrapartida, a própria gestação parece exercer influência variável sobre as patologias do foro auto-imune. O conflito de interesses entre as necessidades maternas e o bem-estar fetal constitui um verdadeiro desafio da farmacoterapia no tratamento destas doenças durante a gravidez. Alguns medicamentos anti-reumáticos estão contra-indicados ou espoletam controvérsia sobre o seu perfil de segurança durante a gestação e a lactação.

**Objectivos:** A presente revisão pretende evidenciar o impacto da utilização de terapêuticas anti-inflamatórias, imunossupressoras e biológicas na saúde reprodutiva de mulheres portadoras de doenças reumáticas inflamatórias, enfatizando os aspectos mais actuais sobre a toxicidade e o perfil de segurança dos fármacos na concepção, gravidez e lactação.

**Desenvolvimento:** A elevada prevalência das doenças reumáticas inflamatórias nas mulheres em idade reprodutiva leva a um risco acrescido de exposição à terapêutica anti-reumática (quando exigida) no momento da concepção, durante a gestação e na lactação. As pacientes com patologias auto-imunes devem programar a gravidez, com o intuito de otimizar o seu tratamento e reduzir as repercussões adversas, sendo fundamental o acompanhamento regular por uma equipa multidisciplinar. O início ou manutenção da terapêutica deve resultar da ponderação do binómio risco/benefício materno-fetal. Nesta revisão, são abordadas as interações das doenças auto-imunes na saúde reprodutiva, e são fornecidas recomendações sobre a utilização dos principais fármacos anti-reumáticos na fertilidade, gravidez e lactação.



**Conclusões:** Na área das doenças reumáticas inflamatórias, pode ser extremamente complexo desenvolver uma estratégia terapêutica razoável em pacientes grávidas, que desejam engravidar ou que pretendam amamentar. Os dados disponibilizados sobre os fármacos anti-reumáticos acumulam-se de forma lenta e não controlada, e a informação continua a ser insuficiente no que concerne à lactação, aos efeitos gonadotóxicos e às repercussões a longo prazo da exposição *in utero* ou durante a lactação. É uma temática relevante que implica mais investigação, particularmente com o advento das novas terapêuticas biotecnológicas.

**Palavras-chave:** Gravidez; Doenças reumáticas auto-imunes; Drogas anti-reumáticas; Fármacos imunossupressores; Agentes biológicos; Lactação; Teratogenicidade.



## ABSTRACT

**Introduction:** Autoimmunity can affect fertility and pregnancy, with implications for the mother and the fetus. On the other side, pregnancy appears to have variable influence in inflammatory autoimmune diseases. The conflict of interests between maternal and fetal necessities is a true challenge of pharmacotherapy in the treatment of these diseases during pregnancy. Some antirheumatic drugs are contraindicated or not recommended due to controversy about their safety profile in pregnancy and lactation.

**Objectives:** This review aims to evidence the impact of anti-inflammatory, immunosuppressive and biological drugs in reproductive health of women with rheumatic inflammatory diseases, revealing actual aspects of drug toxicity and safety profile during conception, pregnancy and lactation.

**Development:** The high prevalence of inflammatory rheumatic diseases in women of childbearing age leads to an increased risk of antirheumatic drug exposure at the moment of conception, during pregnancy and breastfeeding. Patients with autoimmune diseases should program their pregnancies, in order to optimize treatment and reduce adverse outcomes, therefore needing regular follow-up by a multidisciplinary team. Beginning or maintaining therapy should be the result of the discussion of maternal-fetal risks/benefits. In this review, interactions of autoimmune diseases with reproductive health are described, and recommendations for drug treatment during fertility, pregnancy and lactation are given.



**Conclusions:** In inflammatory rheumatic diseases, developing a reasonable therapeutic strategy in pregnant or women who pretend to get pregnant or breastfeed can be extremely complex. Data available of antirheumatic drugs accumulate slowly and in an uncontrolled way, and information is still insufficient regarding to lactation, to gonadotoxic effects and to long-term effects of exposure *in utero* or during lactation. This is a relevant issue that needs further investigation, specially with the advent of new biological agents.

**Keywords:** Pregnancy; Rheumatic autoimmune diseases; Antirheumatic drugs; Immunosuppressive medications; Biological agents; Lactation; Teratogenicity.



## ÍNDICE DE QUADROS

Quadro I .....	10
Quadro II .....	12
Quadro III .....	28
Quadro IV .....	29
Quadro V .....	50
Quadro VI .....	68
Quadro VII .....	70
Quadro VIII .....	71



## LISTA DE ABREVIATURAS

AAS – Ácido acetilsalicílico

AAP – *American Academy of Pediatrics*

ABA – Abatacept

ACR - *American College of Rheumatology*

ADA – Adalimumab

ADN – Ácido desoxirribonucleico

AINE – Anti-inflamatório não esteróide

APSo – Artrite psoriática

AR – Artrite reumatóide

AZA - Azatioprina

CERTO – Certolizumab

COX – Ciclooxigenase

CQ - Cloroquina

CsA – Ciclosporina A

CYC - Ciclofosfamida

DC – Doença de *Crohn*

DII – Doença inflamatória intestinal

DMARD – *disease modifying antirheumatic drug*

EA – Espondilite anquilosante

ES – Esclerose sistémica

ETA – Etanercept

EUA – Estados Unidos da América

FDA – *Food and Drug Administration*

GnRH – *Gonadotropin-releasing hormone*

GOL – Golimumab

HCQ – Hidroxicloroquina

HELLP – *Haemolysis, Elevated Liver enzymes and Low Platelets*





HLA – *human leukocyte antigen*

Ig - Imunoglobulina

IL - interleucina

INF – Infliximab

LEF – Leflunomida

LES – Lúpus eritematoso sistémico

MMF – Micofenolato mofetil

MP - Mercaptopurina

MTX – Metotrexato

NK – *Natural killer*

NTPR - *National Transplantation Pregnancy Registry*

OTIS - *Organization of Teratology Information Specialists*

PAG – *Pregnancy associated protein*

PRL - Prolactina

RTX - Rituximab

SAF – Síndrome antifosfolipídico

SS – Síndrome de *Sjögren*

SSZ – Sulfassalazina

Th – *T helper*

TCZ – Tocilizumab

TNF $\alpha$  – *Tumor necrosis factor  $\alpha$*

VACTERL – *Vertebral anomaly, Anal atresia, Cardiac anomalies, Tracheoesophageal fistulae, Renal anomalies and Limb anomalies*



## ÍNDICE

<b>INTRODUÇÃO</b>	10
<b>OBJECTIVOS</b>	13
<b>DESENVOLVIMENTO</b>	14
<b>A. DOENÇAS INFLAMATÓRIAS ARTICULARES E SAÚDE REPRODUTIVA</b>	14
i. IMUNORREGULAÇÃO E GRAVIDEZ	14
ii. FERTILIDADE E CONCEPÇÃO	17
iii. GRAVIDEZ E DESENVOLVIMENTO FETAL	18
iv. PÓS-PARTO E LACTAÇÃO	20
<b>B. TERAPÊUTICA ANTI-REUMATISMAL E SAÚDE REPRODUTIVA</b>	21
1. ANTI-INFLAMATÓRIOS NÃO ESTERÓIDES	21
2. ÁCIDO ACETILSALICÍLICO	23
3. CORTICOSTERÓIDES	26
4. METOTREXATO	30
5. ANTI-MALÁRICOS	32
6. SULFASSALAZINA	35
7. AZATIOPRINA	37
8. CICLOFOSFAMIDA	39
9. CICLOSPORINA A	42
10. LEFLUNOMIDA	44
11. MICOFENOLATO MOFETIL	47
12. TERAPÊUTICAS BIOTECNOLÓGICAS	49
12.1. FÁRMACOS ANTI-TNF $\alpha$	49
12.1.1. ETANERCEPT	51
12.1.2. INFlixIMAB	53
12.1.3. ADALIMUMAB	56
12.1.4. GOLIMUMAB	58
12.1.5. CERTOLIZUMAB	59
12.2. RITUXIMAB	63
12.3. ABATACEPT	66
12.4. TOCILIZUMAB	67
<b>CONCLUSÕES</b>	68
<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b>	72

## INTRODUÇÃO

---

A gravidez é uma condição fisiológica caracterizada por elevadas concentrações de hormonas sexuais e de interacções complexas entre mãe e feto. Durante a gestação, os equilíbrios hormonal, bioquímico e imunológico maternos variam de acordo com as diferentes etapas, permitindo assim manter a tolerância a um feto semi-alógeno.

As doenças auto-imunes atingem cerca de 5% da população, dos quais aproximadamente 80% são do sexo feminino [1]. Estas patologias afectam, de forma desproporcionada, as mulheres durante a idade fértil, podendo condicionar morbidade e mortalidade significativas. De acordo com a sua patogénese, os sintomas das doenças de foro auto-imune comportam-se de forma variável e imprevisível: alguns melhoram espontaneamente durante a gestação enquanto outros se mantêm activos ou agudizam por surtos [2;3]. Consequentemente, é imperativo que os médicos, entre os quais obstetras/ginecologistas e reumatologistas, discutam com estas pacientes os potenciais problemas associados à fertilidade e gravidez (Quadro I), e as esclareçam sobre abordagens terapêuticas nos períodos concepcional, gestacional e de lactação.

**Quadro I. Interação da gravidez e algumas doenças reumatológicas.**

Doença	Efeito da gravidez na doença	Risco de complicações maternas	Risco de complicações na gravidez	Risco para o feto/neonato
AR	Melhoria em 48-75%	Não	Aumento moderado	Muito raro
LES	Surto em 50% casos	Mais frequentes: complicações hematológicas e renais	Hipertensão Pré-eclâmpsia Prematuridade	Perda fetal RCIU Baixo peso ao nascimento Lúpus neonatal
SAF	Agravamento	Trombose	Pré-eclâmpsia Prematuridade Síndrome HELLP	Perda fetal RCIU Baixo peso ao nascimento
ES	Sem efeitos <i>major</i> na actividade da doença	Frequência semelhante à população não grávida	Prematuridade	Baixo peso em RN prematuros

Legenda: AR – Artrite reumatóide; LES – Lúpus eritematoso sistémico; SAF – Síndrome anti-fosfolípídico; ES – Esclerose sistémica; RCIU – Restrição de crescimento intra-uterino; RN – Recém-nascido; HELLP – *Haemolysis, elevated liver enzymes and low platelets*.

**Fonte:** Østensen M, Brucato A, Carp H et al. (2011) *Pregnancy and reproduction in autoimmune rheumatic diseases. Rheumatology* 50(4):657-664.



Gestações em doentes com lúpus eritematoso sistémico (LES) poderão ser bem sucedidas, mesmo em pacientes com envolvimento renal, quando planeadas numa altura em que a actividade da doença esteja em remissão. A utilização de baixas doses de aspirina tem sido apontada como uma terapêutica com potencialidade preventiva naquelas doentes. Gestações em mulheres com síndrome anti-fosfolípido (SAF) podem não ser conseguidas, mesmo tratadas adequadamente, mormente quando associado a doença auto-imune sistémica, história de trombose ou determinação positiva de anticorpos antifosfolípidicos.

As mulheres com esclerose sistémica (ES) têm, em geral, bons resultados obstétricos, com excepção de um aumento da taxa de partos prematuros. Algumas complicações graves da doença foram relatadas, mas a sua relação com a gestação não foi suficientemente esclarecida.

Muitos dos medicamentos utilizados no tratamento destas condições são considerados potencialmente teratogénicos. O estudo dos efeitos dessas drogas durante a gravidez não pode ser feito através de ensaios clínicos, o que limita o seu conhecimento a relatos de casos sobre a sua utilização em fases activas das doenças, com risco importante para a saúde materna, ou quando utilizadas de forma inadvertida pela paciente, antes do diagnóstico de gravidez.

Para melhor orientação, a *Food and Drug Administration* (FDA) dos Estados Unidos da América (EUA) elaborou um sistema de classificação de medicamentos e interpretação do risco teratogénico associado na gravidez e lactação, baseado em evidências fornecidas pela literatura e em extrapolações a partir de estudos animais, disponíveis na altura de aprovação dos fármacos (Quadro II). Todavia, este sistema rígido conduziu à elaboração de frases ambíguas e de difícil interpretação, o que resultou em dificuldades no aconselhamento das grávidas, e não tem sido actualizado à medida que se disponibilizam novos dados [4;5]. A



Sociedade de Teratologia propôs o abandono deste sistema de classificação corrente em prol de novas declarações baseadas em evidências mais significativas. Existem também distintos sistemas de classificação noutros países (v.g., Suécia, Austrália, Holanda, Suíça e Dinamarca), embora todos se fundamentem numa hierarquia de estimativa de risco fetal [4].

**Quadro II. Categorias de segurança dos fármacos segundo a *Food and Drug Administration* (FDA.)**

CATEGORIA FDA	DEFINIÇÃO
A	Estudos controlados em grávidas demonstraram não haver risco para o feto
B	Dados em humanos não evidenciam risco (utilização em animais com evidência de risco para o feto) OU Estudos em humanos insuficientes, mas evidência em animais negativa
C	Dados em humanos insuficientes OU Estudos em animais positivos ou não conclusivos
D	Dados em humanos demonstraram risco Benefícios podem justificar possíveis riscos
X	Estudos animais, humanos, investigacionais e pós-marketing demonstraram claramente risco para o feto, sem importante benefício para o paciente.

*Fonte: Falcão S, Mourão AF, Pimentão JB, Branco JC (2007) Perfil de segurança fetal dos principais grupos farmacológicos utilizados no tratamento das doenças reumáticas inflamatórias. Acta Reum Port 32(4):323-31*

De forma a aumentar a *compliance* materna durante o período gestacional e tentar superar os casos mais difíceis com que os clínicos se deparam no seu quotidiano, uma equipa multidisciplinar (englobando reumatologistas, obstetras e neonatologistas) deverá ser envolvida com o intuito de fazer um correcto *follow-up* destas pacientes.

A presente dissertação visa clarificar a abordagem à mulher grávida e sua doença reumatológica subjacente, através de uma reflexão crítica sobre a terapêutica e de uma revisão pormenorizada dos efeitos, segurança e eficácia dos fármacos comumente utilizados na prática diária, no âmbito da fertilidade, gravidez e amamentação.



## OBJECTIVOS

---

A elevada prevalência das doenças reumáticas inflamatórias nas mulheres em idade reprodutiva leva a um risco acrescido de exposição à terapêutica anti-reumática (quando exigida) no momento da concepção, durante a gestação e na lactação.

A presente revisão pretende abordar as interações das doenças auto-imunes na saúde reprodutiva e evidenciar o impacto da utilização de terapêuticas anti-inflamatórias, imunossupressoras e biológicas em mulheres portadoras de doenças inflamatórias articulares.

São enfatizados os aspectos mais actuais sobre a toxicidade e o perfil de segurança dos fármacos anti-reumáticos relativamente à fertilidade, gravidez e lactação, e são fornecidas recomendações sobre a utilização destas drogas nesses períodos específicos.

Como suporte desta revisão, foram pesquisados artigos no âmbito do tema proposto, recorrendo-se para tal à base de dados da PubMed/MEDLINE, e-Medicine, Interscience, e consultados livros e revistas das especialidades de Ginecologia/Obstetrícia e de Reumatologia. Procedeu-se, posteriormente, à selecção dos artigos considerados mais relevantes e actualizados, onde estão incluídos artigos de revisão, estudos observacionais e retrospectivos.



## DESENVOLVIMENTO

---

### A. DOENÇAS INFLAMATÓRIAS ARTICULARES E SAÚDE REPRODUTIVA

As doenças auto-imunes são doenças inflamatórias crónicas, cujos mecanismos fisiopatológicos envolvem distúrbios da imunidade humoral e celular, dependentes de factores genéticos, hormonais, psicológicos e ambientais. A particularidade da patologia auto-imune reside na reacção imunológica do organismo contra os seus próprios tecidos, com consequente lesão tecidual provocada por processos mediados por anticorpos e/ou células.

É possível a transmissão de algumas doenças auto-imunes de mãe para filho, podendo observar-se manifestações clínicas das mesmas nos recém-nascidos. Tendencialmente, os sintomas da doença neonatal diminuem com a redução dos níveis de anticorpos maternos.

#### i. IMUNORREGULAÇÃO E GRAVIDEZ

A gravidez representa um estado de imunomodulação fisiológica, afectando a função linfocitária, a imunidade humoral e a resposta inflamatória [6]. Células embrionárias, eventualmente responsáveis pela formação da placenta, iniciam actividade que estimula uma resposta supressiva aos linfócitos T *helper* tipo 2 (Th2). O trofoblasto induz o organismo materno a produzir anticorpos capazes de dirigir a actividade imunológica materna contra aloantígenos paternos. Por sua vez, estes anticorpos suprimem as células *natural killer* (NK) citotóxicas através de receptores Fab. Além dos aloantígenos, as gestantes entram em contacto com volume excessivo de autoantígenos representados pelos produtos fetais, facilitando o aparecimento de autoanticorpos [7].



A maioria das doenças reumatológicas também se caracteriza por anomalias na imunorregulação causadas por um desequilíbrio na actividade imunossupressora. A gravidez tem um efeito significativo nas manifestações dessas doenças, quer por melhoria, quer por exacerbação. Enquanto a gestação está associada a um aumento da função celular T supressora e diminuição da função das células B, muitas doenças auto-imunes caracterizam-se por uma disfunção que resulta na activação policlonal das células B.

As mudanças hormonais na gravidez estão associadas a alterações no perfil de citocinas [8]. A gestação caracteriza-se por uma diminuição da produção de citocinas Th1 (tais como interleucina [IL] 1 e interferão  $\gamma$ ), um aumento da produção de citocinas Th2 (como IL-4 e IL-10) e diminuição da produção de citocinas inflamatórias (*tumor necrosis factor* [TNF]  $\alpha$  e IL-2) [8;9]. Nas doenças do foro reumatológico com predominância da resposta imunitária Th1, a transição para Th2 é vista como benéfica [8;9;10].

Assim, as modificações hormonais e imunológicas durante a gravidez têm sido consideradas como possíveis causas de remissão na gestação e de surtos pós-parto em determinadas doenças auto-imunes, como, por exemplo, na Artrite reumatóide (AR).

Os níveis elevados de cortisol e de hormonas sexuais não justificaram satisfatoriamente a remissão induzida pela gravidez nesta patologia. Dado que a AR é caracterizada por um perfil Th1, a transição para um perfil Th2 durante a gravidez é uma explicação atractiva para a remissão da doença induzida pela gestação [9]. A disparidade materno-fetal relativamente à expressão de *human leukocyte antigen* (HLA), particularmente HLA-DR e HLA-DQ, também parece estar correlacionada com a melhoria da artrite durante a gravidez [9;10]. Alterações em simultâneo do nível de *pregnancy-associated protein* (PAG)  $\alpha$ -2 constitui outra possível explicação, apesar dos estudos não serem conclusivos. Recentemente, foi encontrada uma





correlação entre o curso clínico de AR e o aumento da glicosilação de imunoglobulina (Ig) G durante a gravidez e a sua diminuição no pós-parto [9].

Em contraste com os possíveis efeitos favoráveis na AR, a mudança do perfil de citocinas Th1 para Th2 na gravidez pode condicionar efeitos nocivos no LES [8;9]. O aumento da actividade desta doença é esperado durante a gravidez devido aos níveis aumentados de estrogénio, prolactina (PRL) e citocinas Th2. As citocinas Th2 são responsáveis pela imunidade humoral e, assim, esta transição pode agravar uma doença mediada por anticorpos, como no caso do LES. Possíveis causas para surtos no pós-parto incluem níveis diminuídos de esteróides anti-inflamatórios, elevados níveis de PRL (hormona pro-inflamatória) e mudanças no eixo neuroendócrino [9].

A PRL é reconhecida como um imunomodulador com múltiplos efeitos no sistema imunitário. Os seus receptores são expressos num número de células, incluindo linfócitos B e T. Níveis aumentados de PRL foram associados à actividade de LES nalguns estudos. Além disso, o estradiol e a progesterona encontram-se reduzidos, comparativamente às gestações normais, no segundo e terceiro trimestres (períodos em que estas hormonas são predominantemente secretadas pela placenta). Assim, a diminuição da sua concentração sérica no LES pode sugerir dano e/ou disfunção placentar. Também a elevação inferior à esperada de IL-6 parece reflectir os baixos níveis de estrogénios no último trimestre e pode estar relacionada com o agravamento de LES no terceiro trimestre, reportado por alguns autores [9].



## ii. FERTILIDADE E CONCEPÇÃO

Até à década de 80, as mulheres com doenças do foro reumatológico - sobretudo aquelas com LES, ES e vasculites - eram aconselhadas a não engravidar. Actualmente, é consensual que a mulher deve adiar a concepção até que a doença activa esteja controlada e que não haja descontinuação de certos fármacos durante a gravidez, utilizados apropriadamente com o intuito de reduzir a probabilidade de exacerbações da doença no período gestacional [11].

A fertilidade não é afectada na maioria das doenças inflamatórias articulares. Contudo, a infertilidade pode surgir como consequência do tratamento de algumas doenças auto-imunes, como é o caso da utilização da ciclofosfamida (CYC). O uso deste fármaco contribui para a destruição de folículos ovários, maturação folicular anormal e/ou depleção de folículos primordiais [12]. O risco de amenorreia ou falência ovária prematura induzida pelo medicamento é dose-dependente e aumenta com a idade. Alguns autores defendem o uso de agonistas da hormona libertadora de gonadotrofinas (*gonadotropin-releasing hormone* - GnRH) durante o tratamento com CYC para protecção da fertilidade [12;13].

É igualmente necessária precaução com a manipulação hormonal no tratamento da infertilidade, uma vez que em determinadas doenças, como LES e SAF, o risco de exacerbação e trombose é elevado [12].

Por conseguinte, o planeamento da gravidez deve ser iniciado antes da concepção, com envolvimento de uma equipa multidisciplinar. Assim, os riscos envolvidos na gestação podem ser minimizados por uma escolha do momento apropriado para engravidar e optimização da terapêutica previamente à concepção.



### iii. GRAVIDEZ E DESENVOLVIMENTO FETAL

Após a implantação, desenvolve-se a placenta que desempenha importantes funções respiratória, nutricional, imunológica, vascular e endócrina. Do ponto de vista hormonal, passa a substituir a hipófise, produzindo uma grande diversidade de hormonas necessárias para a manutenção do estado gestacional. Além disso, contém inúmeros transportadores, alguns dos quais parecem dedicar-se especificamente à remoção de xenobióticos e compostos endógenos tóxicos.

Algumas alterações fisiológicas podem causar sinais e sintomas difíceis de diferenciar das exacerbações de doenças reumatológicas. Adicionalmente, a interpretação de certos testes laboratoriais usados na avaliação da actividade destas patologias pode constituir um verdadeiro desafio na gravidez [2].

As adaptações do organismo materno à gravidez podem alterar a absorção, distribuição, metabolização e excreção dos fármacos e, conseqüentemente, o seu potencial teratogénico. O característico aumento de hormonas sexuais na gravidez pode ter um profundo impacto em algumas enzimas metabolizadoras de fármacos, bem como na biodisponibilidade destes e no seu acoplamento a receptores específicos.

A acção teratogénica dos fármacos depende, igualmente, de diversas variáveis: estadio do desenvolvimento embrionário/fetal; farmacocinética e metabolismo do agente farmacológico; tipo de transporte placentar; dose e duração da exposição teratogénica; e variações genéticas relacionadas com a espécie [4].



O momento da gestação em que os fármacos são utilizados é crucial na determinação do tipo de estruturas que poderão ser afectadas e na capacidade que a natureza terá para contrariar os efeitos da agressão.

No período de fecundação e implantação (até ao 17º dia pós-concepção), os fármacos têm um potencial efeito “tudo ou nada” - interrupção da gravidez ou prosseguimento normal da mesma. O período de organogénese (18º ao 55º dia) é o período de diferenciação orgânica, altamente sensível a drogas, durante o qual ocorrem as malformações morfológicas. O período fetal (55º dia em diante) é o período de crescimento e aperfeiçoamento de funções. Drogas prejudiciais administradas nesse período tendem a causar afecção do crescimento, da diferenciação e migração celulares, alterando o desenvolvimento dos tecidos com consequente patologia dos órgãos. Alguns efeitos podem não ser aparentes no recém-nascido, revelando-se, posteriormente, por alterações comportamentais e/ou de fertilidade.

A difusão simples é o principal mecanismo pelo qual os fármacos atravessam a placenta. Este processo encontra-se influenciado por diversos factores, entre os quais se destacam: peso molecular; lipossolubilidade; grau de ionização; capacidade de ligação às proteínas e concentração do fármaco no sangue materno; e fluxo sanguíneo útero-placentário. O peso molecular e a lipossolubilidade são os factores mais importantes na regulação da passagem de drogas para o feto. Os fármacos com peso molecular acima de 1.000KDa não atravessam a placenta e, quanto maior a lipossolubilidade do fármaco, maior a facilidade de atravessá-la [4].



#### iv. PÓS-PARTO E LACTAÇÃO

Praticamente todas as alterações fisiológicas decorridas na gravidez revertem ao estado pré-gestacional após o parto, embora a ritmos variáveis. Assim, o período pós-parto caracteriza-se por uma grande heterogeneidade no que concerne à *clearance* de fármacos.

A síntese e a secreção do leite são também reguladas através de fenómenos endócrinos e neuroendócrinos. A excreção de fármacos no leite materno é, por sua vez, influenciada por diversos factores: concentração plasmática; pH plasmático e do leite (ácidos atingem menores concentrações do que bases); capacidade de ligação a proteínas plasmáticas (quanto maior a ligação, menor a passagem para o leite); peso molecular; e lipossolubilidade [4]. A quantidade de fármaco ingerido pelo lactente pode, todavia, ser minimizada se a mãe ingerir o fármaco imediatamente depois da mamada.



## B. TERAPÊUTICA ANTI-REUMATISMAL E SAÚDE REPRODUTIVA

### 1. ANTI-INFLAMATÓRIOS NÃO ESTERÓIDES

Os anti-inflamatórios não esteróides (AINE) [incluindo os inibidores da ciclooxigenase (COX) 2] - fármacos recomendados no tratamento da dor e controlo dos estados inflamatórios - devem ser utilizados com precaução na gravidez. Foi demonstrada a sua teratogenicidade quando usados em altas doses em animais; contudo, nos humanos, tal não se verificou, dado que várias séries de casos não evidenciaram qualquer aumento de taxa de teratogenicidade para esses mesmos AINE [2;14].

A sua utilização, tipicamente restrita ao uso ocasional na primeira metade da gravidez, está associada a aumento do risco de hemorragia fetal e no período pós-parto, mas não causam malformações. Estão contra-indicados no terceiro trimestre de gravidez, por provocarem encerramento prematuro do *ductus arteriosus* e hipertensão pulmonar fetal [2;5;14]. De igual forma, os AINE também podem promover oligoâmnios através da restrição da circulação sanguínea renal fetal. Por esta razão, a maioria das mulheres é aconselhada a tomar paracetamol em caso de dor; contudo, nas situações álgicas, de ritmo inflamatório, isto é, em contexto de artrite, a eficácia daquele fármaco é muito reduzida.

Apesar de haver dados limitados acerca dos COX-2 selectivos, considera-se que estes possam ter os mesmos efeitos adversos que os restantes AINE; todavia, não existem estudos realizados em humanos que avaliem o seu uso e, conseqüentemente, o seu potencial teratogénico. Idealmente, devem ser evitados dado não existir informação adequada para concluir, com certeza, acerca da sua segurança [5]. Sempre que utilizados, recomenda-se a sua suspensão seis a oito semanas antes do parto, idealmente às 32 semanas.



### **Fertilidade**

Em modelo animal, foi descrito o bloqueio na implantação do blastocisto e, por isso, o seu uso deve ser suspenso na tentativa de concepção. Vários casos clínicos e algumas séries relataram infertilidade transitória após tratamento com certos AINE, tais como indometacina, diclofenac, naproxeno e piroxicam [15;16]. Estudos em animais e humanos evidenciaram que os AINE podem inibir a ruptura de folículos luteinizados, causando infertilidade. Foi demonstrado que as enzimas COX-1 e COX-2 estão envolvidas na ovulação e implantação [17]. A enzima expressa em folículos pré-ovulatórios e que induz a maturação do ovo é a COX-2. Ratos *knockout* para COX-2 são inférteis. É questionável se os novos inibidores selectivos para COX-2 terão maior efeito sobre a fertilidade do que os AINE clássicos. É sugerida a descontinuação deste tipo de drogas quando uma mulher está a tentar engravidar e a sua suspensão após a confirmação de uma gravidez ou no início da menstruação [2].

### **Gravidez**

Os AINE podem acarretar efeitos colaterais pela inibição das prostaglandinas. Podem causar encerramento prematuro do *ductus arteriosus*, oligoâmnios, diminuição no débito urinário fetal e disfunção renal transitória. Também há relatos de prolongamento do trabalho de parto e da gestação, bem como aumento do risco de hemorragia peri-parto e anemia. Um estudo, em modelo animal, demonstrou que a administração de inibidores selectivos para COX-2 em roedores, durante a gestação, reduziu de maneira significativa o desenvolvimento do córtex renal e o diâmetro dos glomérulos [18]. No entanto, os efeitos colaterais foram raros quando suspenderam a sua utilização nas últimas seis a oito semanas de gravidez. Estes fármacos devem sempre ser utilizados na menor dose possível e de forma intermitente.



## Lactação

Apesar da maioria dos AINE ser excretada em quantidades muito reduzidas no leite humano, estes fármacos devem ser utilizados com precaução [18]. Os derivados do ácido propiónico (ibuprofeno, naproxeno, cetoprofeno) são os mais seguros durante a lactação, pois são pouco ácidos, pouco lipossolúveis e 90% ligados a proteínas no sangue materno [14]. Alguns AINE têm circulação entero-hepática (como a indometacina) e devem ser evitados. Apesar da maioria dos AINE deslocar a bilirrubina - o que pode aumentar o risco de *kernicterus* em recém-nascidos ictericos -, estes podem ser utilizados no período de amamentação [14]. A própria *American Academy of Pediatrics* (AAP) considera os AINE compatíveis com o aleitamento, particularmente o ácido flufenâmico, ibuprofeno, indometacina, diclofenac, ácido mefenâmico, naproxeno, piroxicam e tolmetina. A amamentação imediatamente antes da toma de um qualquer destes fármacos poderá minimizar a exposição do lactente aos AINE [19].

## 2. ÁCIDO ACETILSALICÍLICO

Tal como nos AINE, não foi evidenciado qualquer aumento de taxa de teratogenicidade para o ácido acetilsalicílico (AAS) em humanos. Aliás, este fármaco é parte integrante do regime terapêutico usado no SAF e nas complicações obstétricas decorrentes do mesmo [2]. Contudo, dosagens acima de 100mg/dia devem ser utilizadas com muita precaução devido a potenciais efeitos adversos no lactente [19].

## Fertilidade

Não há relatos de efeitos adversos na fertilidade em humanos.





## Gravidez

É o fármaco utilizado com maior frequência nas gestações. Pode cruzar a placenta e concentrações significativas podem ser encontradas no feto, mesmo após uma única dose oral. Apesar de estar relacionado com malformações em animais, as mesmas são raras em humanos. Vários estudos prospectivos não foram capazes de confirmar taxas superiores de malformações em humanos.

Mães que utilizaram o AAS tiveram maior incidência de anemia, gestação prolongada, complicações no parto e hemorragia ante e pós-parto [20]. Doses acima de 3g/dia inibem a contractilidade uterina e prolongam o trabalho de parto.

Em 2003, foi efectuada uma meta-análise visando avaliar os efeitos adversos de baixas dosagens de AAS (inferiores a 325mg/dia). Nesse trabalho, verificou-se que mulheres que tomavam aspirina apresentavam um menor risco de parto pré-termo do que aquelas que faziam placebo. No entanto, não se verificaram diferenças estatisticamente significativas na mortalidade perinatal ou na taxa de recém-nascidos de baixo peso para a idade gestacional entre estes dois grupos [21].

O AAS - em doses baixas e utilizado como antiagregante plaquetário - parece ser seguro durante toda a gestação. Mais de 10.000 mulheres foram avaliadas em relação à exposição a baixas dosagens de AAS (60 a 80 mg/dia) no decorrer da gravidez, durante o segundo e terceiro trimestres até ao término da gestação, sem que se verificasse diminuição da função renal, hipertensão pulmonar ou alteração da capacidade anti-agregante plaquetária do recém-nascido [14;18].

Relativamente ao feto, os efeitos são mediados pela inibição da síntese de prostaglandinas. A oclusão prematura do *ductus arteriosus* é uma das preocupações decorrentes dessa inibição.



No entanto, um estudo ecográfico com avaliação *doppler* em fetos com 15 a 40 semanas, expostos a 60mg de AAS diário, no decorrer do segundo e terceiro trimestres, não evidenciou qualquer efeito no *ductus arteriosus* [18].

O uso de doses plenas de AAS próximo do parto pode diminuir a agregação plaquetária no feto e predispor a hemorragias intracranianas. Há também relatos de baixo peso ao nascimento, oligoâmnios e insuficiência renal transitória. Recomenda-se que sejam evitadas doses anti-inflamatórias nas últimas quatro a oito semanas de gestação.

### Lactação

A AAP considera o AAS compatível com o aleitamento, embora aconselhando a sua utilização com precaução e a evicção de doses plenas. A amamentação imediatamente antes da toma de AAS poderá minimizar a exposição do lactente a este fármaco [19].

### Conclusões e recomendações

- AINE não selectivos e selectivos (inibidores da COX) podem evitar ou retardar a ovulação. A frequência da inibição ovulatória é desconhecida;
- AINE não selectivos não são teratogénicos e podem ser administrados na gravidez durante o segundo e terceiro trimestres;
- Não há dados suficientemente seguros sobre os AINE inibidores da COX. Por isso, estes devem ser evitados durante a gravidez;
- Após a 20<sup>a</sup> semana de gestação, todos os AINE (excepto o AAS em doses inferiores a 100mg/dia) podem causar constrição do *ductus arteriosus* e comprometer a função renal do feto;
- Todos os AINE, excepto o AAS (baixa dosagem), devem ser suspensos a partir da 32<sup>a</sup> semana de gestação;



- Não há consenso quanto ao *timing* da suspensão do AAS (baixa dosagem) antes do parto. Alguns autores recomendam a sua cessação uma semana antes da data prevista para o parto sob anestesia epidural. Outros *experts* não suspendem aquele fármaco em grávidas com SAF primário, atendendo aos benefícios da baixa dosagem de aspirina se sobreporem ao risco – menor – de hematoma associado à anestesia epidural;
- A amamentação imediatamente antes da toma de AINE pode minimizar os riscos de exposição do lactente, associados àquele grupo de fármacos.

### 3. CORTICOSTERÓIDES

Os glucocorticóides são uma das principais drogas usadas no tratamento de doenças do foro reumatológico. As preparações mais comumente utilizadas – prednisona e prednisolona – não são rapidamente metabolizadas pela placenta e chegam ao feto em concentrações muito baixas. Por outro lado, a betametasona e a dexametasona alcançam o feto em concentrações bastante elevadas e são usadas para acelerar a maturação pulmonar nos casos em que há risco de parto prematuro [2].

Os possíveis efeitos negativos estarão mais ligados à dexametasona do que à betametasona [22]. Uma meta-análise da *Cochrane* evidenciou que apenas a betametasona reduz a mortalidade neonatal de maneira significativa, pelo que se sugere que seja a preferida no tratamento, sempre que disponível [23;24]. Não têm sido descritos efeitos adversos no desenvolvimento neuro-psicológico em crianças após exposição a corticosteróides que são inativados por enzimas placentárias [25].



## Fertilidade

Não há relatos de efeitos adversos na fertilidade em humanos.

## Gravidez

Os efeitos adversos dos corticosteróides em grávidas incluem todos aqueles que estão presentes em mulheres não grávidas sob tratamento com estes fármacos. Não há estudos controlados que justifiquem o uso de corticosteróide profilático para prevenir a actividade da doença reumática na gravidez.

Destacam-se algumas complicações maternas do uso destes fármacos: imunossupressão, necrose avascular, osteopenia, hipertensão, hiperglicemia, catarata, estrias e ruptura prematura de membranas. Relativamente a esta última complicação, ela é frequentemente descrita em pacientes com LES sob corticoterapia e em grávidas com anticorpo anti-antifosfolipídico positivo [26]. Não há relatos de teratogenicidade em humanos, porém são descritos casos de recém-nascidos de baixo peso. No feto, deve ser monitorizada a possibilidade de insuficiência adrenal e de infecção. Em alguns casos clínicos reportados, verificou-se a ocorrência de fenda palatina em fetos expostos *in utero* a glucocorticosteróides [18].

A influência dos corticosteróides no crescimento intra-uterino é controversa. Vários estudos prospectivos realizados em pacientes grávidas com AR evidenciaram que o tratamento com 5 a 15mg diários durante a gravidez não acarretava um aumento de recém-nascidos com baixo peso, nem de restrição de crescimento no final da gestação. Contudo, o tratamento prolongado com prednisona excedendo os 15mg diários condicionou um aumento do risco de infecções intra-uterinas e de parto prematuro. A exposição a estes fármacos no primeiro trimestre (doses não especificadas) foi associada a um risco relativo moderadamente aumentado de fenda palatina [27]. Recomenda-se a administração oral ou intra-articular de corticosteróides durante a gravidez, devendo ser usada a menor dosagem diária durante o primeiro trimestre.

Pacientes sob tratamento crónico com corticosteróides devem receber doses de *stress* durante o período peri-parto [27].

A suplementação de cálcio e vitamina D deve ser usada rotineiramente durante a gravidez para prevenção de osteoporose [5]. A opção por corticosteróides de curta acção (prednisona, prednisolona e metilprednisolona) deve ser considerada no tratamento das patologias maternas, pois estes são metabolizados pela 11- $\beta$ -hidroxisteróide desidrogenase na placenta para formas inactivas, passando menos de 10% de droga activa para o feto. Se o objectivo for o tratamento de patologias fetais (como imaturidade pulmonar e lúpus neonatal associado a cardite), estão indicados os corticosteróides fluorados – dexametasona e betametasona -, visto serem menos metabolizados pela placenta e alcançarem o feto em quantidades elevadas (Quadro III) [18].

**Quadro III.** Efeitos de glucocorticosteróides na gravidez e na fertilidade.

Fármaco	Risco FDA	Passagem transplacentar	Teratogenicidade humana	Efeitos adversos fetais/neonatais	Efeitos a longo prazo no RN	Efeitos na fertilidade
Prednisona	B	Limitada	Aumento de fenda palatina	Raros (catarata, insuficiência adrenal, infecção)	Não estudado	Não estudado
Dexametasona	C	Sim	Não reportada <sup>1</sup>	Anomalias do desenvolvimento neurológico	Não estudado	Não estudado
Betametasona	C	Sim	Não reportada <sup>1</sup>	Anomalias do desenvolvimento neurológico ?	Não estudado	Não estudado

Legenda: <sup>1</sup>Sem indicação para uso materno no primeiro trimestre.

**Fonte:** Østensen M, Khamashta M, Lockshin M et al. (2006) *Anti-inflammatory and immunosuppressive drugs and reproduction. Arthritis Res Ther* 8:209 (doi:10.1186/ar1957).

### Lactação

É encontrada uma quantidade mínima de hidrocortisona no leite materno, não sendo contraindicada a sua utilização na lactação. Num estudo com seis mulheres a amamentar e medicadas com prednisolona (doses variando entre 10 a 80mg/dia), foram encontradas concentrações no leite entre 5 a 25% dos níveis séricos maternos. Mesmo com uma dose de 80mg/dia, o lactente apenas ingerirá o correspondente a menos de 10% da sua produção

endógena de cortisol [18]. Não há dados disponíveis para a dexametasona ou betametasona na lactação (Quadro IV) [19].

Mulheres sob doses diárias elevadas de glucocorticóides e que pretendam amamentar devem fazer um intervalo de quatro horas entre a administração da medicação e o aleitamento, para minimizar os riscos para a criança [28].

**Quadro IV.** Efeitos de glucocorticosteróides durante lactação.

Fármaco	Secreção no leite materno	Efeito nos lactentes	Amamentação
Prednisona	0,025% da dose materna	Sem efeitos adversos	Compatível com amamentação
Dexametasona	Não estudado	Desconhecido	Evitar
Betametasona	Não estudado	Desconhecido	Evitar

*Fonte:* Østensen M, Khamashta M, Lockshin M et al. (2006) Anti-inflammatory and immunosuppressive drugs and reproduction. *Arthritis Res Ther* 8:209 (doi:10.1186/ar1957).

### Conclusões e recomendações

- Prednisona, prednisolona e metilprednisolona estão indicadas no tratamento de situações maternas.
- Aconselham-se corticosteróides fluorados para tratamento antenatal: betametasona deve ser usada preferencialmente quando disponível, em detrimento da dexametasona;
- Doses de *stress* de hidrocortisona devem ser administradas no parto a grávidas sob corticoterapia crónica;
- Os corticosteróides não parecem aumentar o risco de anomalias congénitas em humanos;
- No caso de exposição *in utero* a esteróides fluorados, deverá ser considerada a administração de esteróides ao recém-nascido no período pós-natal, caso haja insuficiência adrenal documentada;
- O aleitamento é permitido em mulheres sob corticoterapia em doses moderadas. Naquelas a fazer doses superiores a 40mg, recomenda-se aguardar um intervalo de quatro horas entre a administração da medicação e a amamentação.



## 4. METOTREXATO

O metotrexato (MTX) é um análogo do folato e um inibidor da diidrofolato redutase, resultando numa diminuição da síntese de ADN. Além disso, tem propriedades anti-inflamatórias, incluindo a diminuição de citocinas e a apoptose dos linfócitos activados [14]. Os metabolitos activos do MTX permanecem nas células e nos tecidos vários meses após a cessação da terapêutica.

O encerramento do tubo neural ocorre na 5<sup>a</sup> semana de gestação e, por isso, o embrião está muito mais vulnerável às drogas anti-folato nessa altura [18]. O MTX pode provocar embriotoxicidade, teratogenicidade ou morte fetal, pelo que o seu uso está totalmente contra-indicado na gravidez [14;27]. O MTX encontra-se na categoria X, segundo a FDA, no que concerne ao risco que acarreta para as grávidas.

### Fertilidade

O MTX não parece afectar a fertilidade feminina. As mulheres que desejam engravidar devem descontinuar este fármaco imunossupressor três meses antes da tentativa de concepção, dada a sua persistência prolongada nos tecidos [27;29]. Pode causar esterilidade reversível nos homens. Existe risco teórico de mutação de espermatozóides em homens tratados com MTX. Como a espermatogénese tem duração aproximada de 74 dias, é razoável aguardar quatro meses para a concepção após a interrupção da droga [29].

### Gravidez

O MTX pode provocar graves efeitos colaterais. É citotóxico para o tecido trofoblástico e já foi utilizado como abortivo em estudos. Toda a mulher em idade fértil que utilize esta droga deve receber orientação para contracepção adequada. Quando administrada no primeiro



trimestre, pode condicionar surgimento de malformações características: defeitos de ossificação craniana, do palato e dos membros, e anomalias do sistema nervoso central (anencefalia, hidrocefalia e mielomeningocelo) [18;29]. Também foram relatadas mielossupressão e doença pulmonar rara (alveolite fibrosante descamativa) [29]. Porém, estão descritas, na literatura, três gestações com desfechos normais em pacientes com uso de baixas doses de MTX durante o primeiro trimestre.

Encontram-se relatadas 101 grávidas com AR expostas, no primeiro trimestre, a uma dose semanal inferior a 20mg de MTX. Abortamentos induzidos foram realizados em 18 casos e abortamentos espontâneos ocorreram em outros 20 casos. Dentre as gestações que chegaram a termo, cinco crianças tinham anomalias congénitas, uma das quais com várias deformações esqueléticas típicas do síndrome *aminopterin* [27].

Para baixas dosagens semanais de MTX em doentes do foro reumatológico, o risco de anomalias congénitas varia entre 5-10%. Não pode ser estabelecido um limiar de dosagem de MTX para o qual não se verifique o risco fetal de anomalias [27].

A utilização prévia de MTX não tem repercussão nociva em futuras gestações. Mulheres que receberam este fármaco no período pré-concepcional devem realizar suplementação com ácido fólico durante toda a gravidez [27, 29].

### **Lactação**

O MTX é excretado no leite em baixas concentrações com um *ratio* leite:plasma de 0.08. O significado destas pequenas concentrações em lactentes é desconhecido [18].

A amamentação está contra-indicada durante o seu uso, pois a droga é excretada no leite e pode acumular-se em tecidos do recém-nascido, com vários efeitos tóxicos potenciais, como a neutropenia, imunossupressão, alterações do crescimento e carcinogénese [29].





### Conclusões e recomendações

- O MTX é contra-indicado durante a gravidez e deve ser prescrito a mulheres em idade fértil sob contraceção segura e eficaz;
- O MTX deve ser suspenso, profilacticamente, três meses antes do planeamento de uma gravidez;
- A suplementação com ácido fólico deve ser efectuada no período pré-concepcional e durante a gravidez;
- É desconhecido se a administração semanal de MTX tem algum significado para o lactente, dada a quantidade excretada no leite materno. A AAP não recomenda a amamentação devido aos riscos teóricos reportados.

## 5. ANTI-MALÁRICOS

Os anti-palúdicos de síntese mais usados são a hidroxicloroquina (HCQ) e cloroquina (CQ). Têm eficácia comprovada, mas o início dos efeitos pode demorar quatro a seis meses. A HCQ é usada com maior frequência devido à menor incidência de efeitos adversos sobre a retina.

São considerados *disease modifying antirheumatic drugs* (DMARD) de baixa toxicidade, podendo ser associados, com segurança, a outros fármacos modificadores de doença.

Os anti-maláricos têm sido utilizados há vários anos, incluindo durante a gravidez, no tratamento profilático da malária, sem que houvesse referência a algum efeito indesejável.

Várias séries de casos clínicos têm demonstrado que estes medicamentos podem ser ministrados em doses terapêuticas sem que ocorra aumento da taxa de malformações fetais [2].



As drogas anti-maláricas são usadas no tratamento de algumas situações reumatológicas, particularmente na AR e no LES. Um inquérito levado a cabo entre reumatologistas, nos EUA, concluiu que 69% das doentes grávidas mantinham a toma ininterrupta destes medicamentos durante a gestação, aferindo da confiança que aqueles clínicos têm acerca da segurança sobre este tipo de drogas.

### **Fertilidade**

Não há relatos de efeitos adversos na fertilidade em humanos [20].

### **Gravidez**

As drogas anti-maláricas CQ e HCQ atravessam a placenta [30]. É referida toxicidade ocular em estudos animais quando expostos *in utero* a estes fármacos [2]. Deve ser dada particular atenção à toxicidade retiniana fetal. Não há descrições de malformações congénitas em fetos expostos à droga. Nos vários anos de utilização, nas doses recomendadas no tratamento das doenças reumáticas inflamatórias (6mg/Kg/dia), não foram descritos efeitos adversos fetais atribuíveis à sua exposição [29].

Vários estudos investigaram os eventuais efeitos a longo prazo da HCQ em crianças expostas *in utero* ou amamentadas por mães sob tratamento com este fármaco. Não se encontraram quaisquer alterações nas acuidades visual ou auditiva das crianças investigadas, quer no primeiro ano de vida ou no *follow-up* até aos quatro anos de idade [18].

Nas doentes com LES, a interrupção da HCQ está associada a exacerbações da doença no período peri-parto, pelo que o risco da sua interrupção é comparativamente maior do que os hipotéticos riscos para o feto. A grávida deve ser esclarecida dos benefícios da utilização do fármaco e encorajada a mantê-lo durante a gravidez [31].



### **Lactação**

Os dados disponíveis relativamente à utilização dos anti-maláricos, durante a amamentação, são escassos.

Em 1988 e 2001, três estudos examinaram a presença da CQ após a administração de doses únicas (5mg/kg e 600mg) em mulheres a amamentar. A dose diária daquele fármaco presente no recém-nascido foi calculada em 2.2 a 4.2% da dose materna que havia sido ingerida.

Baixas concentrações de HCQ são encontradas no leite. Nos anos 80, foi reportado que a presença de HCQ no leite materno em dois casos era correspondente a 0.35% e 0.0005% da dose materna ingerida [18]. Em 2005, foram publicados os resultados de um estudo prospectivo observacional que envolveu 40 filhos de mães expostas à HCQ durante a gravidez. Não foram detectadas malformações congénitas, infecções neonatais, alterações visuais ou do desenvolvimento, inclusive no grupo de filhos amamentados, tendo os autores considerado que a HCQ é um fármaco seguro durante a lactação [32]. Em 2007, um outro artigo publicado menciona que crianças expostas à HCQ durante a gravidez e período de aleitamento não evidenciaram sinais de toxicidade ocular ou auditiva [33].

Contudo, há alguma controvérsia sobre esta temática, dado que o *American College of Rheumatology* (ACR) afirma que este grupo de medicamentos é incompatível com a amamentação, ao invés da AAP que considera estas drogas seguras nesse mesmo período. Actualmente, um grupo de *experts* reumatologistas sugere que os anti-maláricos são compatíveis com o aleitamento materno [2].



### Conclusões e recomendações

- Quando indicados, os anti-maláricos devem ser mantidos durante a gravidez e aleitamento;
- A HCQ é o anti-malárico de escolha nas mulheres em período fértil, com necessidade de iniciar tratamento;
- A prática clínica e as evidências actuais sugerem que a utilização dos anti-maláricos é compatível com a gravidez. Em pacientes cuja actividade de doença esteja bem controlada deve ser continuada a toma destes fármacos durante a gravidez;
- A CQ e HCQ são compatíveis com a amamentação.

## 6. SULFASSALAZINA

A sulfassalazina (SSZ), tradicionalmente aplicada no tratamento da doença inflamatória intestinal (DII), tem sido usada no tratamento de doenças reumatológicas desde os anos 90. O seu metabolito – sulfapiridina – atravessa a placenta e pode dissociar a bilirrubina da albumina, apesar deste facto ter um impacto clínico limitado. Grandes séries de casos não conseguiram evidenciar aumento do risco de teratogenicidade em crianças expostas *in utero* ao medicamento. Alguns autores recomendam a suplementação com ácido fólico em grávidas sob esta terapêutica, dado que a SSZ pode inibir a absorção do folato. A SSZ pode ser usada durante a gravidez e é uma boa opção terapêutica, particularmente em mulheres com artrite activa [2].



### **Fertilidade**

Não está descrita diminuição da fertilidade em mulheres. Em homens, induz oligospermia, diminuição da mobilidade dos espermatozóides e aumento no número de espermatozóides anormais, podendo causar infertilidade temporária, reversível após a suspensão da medicação. Há autores que advogam a sua suspensão três meses antes da concepção [2].

### **Gravidez**

Pelas evidências do uso em mulheres com DII, não parece causar malformações nem abortamentos. Um estudo caso-controlo não mostrou maior risco de malformações em gestantes com uso de SSZ [34]. Tem sido considerado o fármaco de escolha na gestante ou na mulher que planeia engravidar.

### **Lactação**

A sulfapiridina é excretada no leite, em concentrações de 40 a 50% dos níveis séricos maternos. A AAP alerta para que as mulheres sob tratamento com SSZ não amamentem, tendo em conta a descrição de um caso de um recém-nascido, sob aleitamento materno, com diarreia sanguinolenta [35]. Apesar de alguma controvérsia, e da existência deste caso reportado, um painel de *experts* deliberou a compatibilidade da SSZ com a amamentação, ressalvando prudência em recém-nascidos com hiperbilirrubinémia [18].

### **Conclusões e recomendações**

- A continuação de SSZ durante a gravidez não aparenta causar dano fetal;
- A suplementação com ácido fólico é necessária antes e durante a gravidez;
- Para prevenir neutropenia no recém-nascido, as doses maternas de SSZ não devem exceder 2g/dia;



- A infertilidade masculina causada por este fármaco é revertida após descontinuação do mesmo. Recomenda-se a sua suspensão três meses antes da concepção;
- A amamentação é permitida nos recém-nascidos de termo saudáveis.

## 7. AZATIOPRINA

A azatioprina (AZA) é um análogo das purinas que interfere com a síntese de ADN. Inibe a proliferação linfocitária e alguma actividade das células NK, não afectando, no entanto, as respostas linfocitárias, bem como a produção de citocinas ou anticorpos, exercendo dessa maneira um efeito anti-inflamatório e imunossupressor. É metabolizada no fígado e nos eritrócitos em 6-mercaptopurina (6-MP) – metabolito activo – que, por sua vez, é metabolizada em vários compostos, particularmente o 6-tiourato [14].

É um agente imunossupressor utilizado na prevenção da rejeição de transplantes, no tratamento de neoplasias e de várias doenças reumáticas inflamatórias, como LES, doença de *Behçet*, miosites, sarcoidose, vasculites e AR [31].

### Fertilidade

Em estudos realizados com pacientes transplantadas renais, DII, doenças hematológicas e LES, não pareceu afectar a fertilidade nem aumentar a taxa de abortamentos [18;29;36]. Um estudo recente em homens revelou inalteração da qualidade e quantidade do sémen, mesmo naqueles sob tratamento crónico com AZA [36].

Este fármaco interfere com a segurança do dispositivo intra-uterino [14].



### **Gravidez**

A AZA é considerada um fármaco de categoria D pela FDA. Apesar de atravessar a placenta, uma das razões apontadas para a relativa segurança da sua utilização durante a gravidez relaciona-se com a ausência da enzima inosinato pirofosforilase no fígado fetal, necessária para a conversão nos seus metabolitos activos, o que parece proteger o feto de efeitos teratogénicos no início da gestação [29;37;38]. Até à data, não existem dados clínicos que constatem teratogenicidade em humanos.

Este fármaco pode provocar restrição de crescimento intra-uterino e prematuridade, hipoplasia adrenal e imunossupressão transitória no recém-nascido (neutropenia e linfopenia neonatal, hipogamaglobulinemia) [29;31]. Também foram relatadas infecções por citomegalovírus e microorganismos Gram-negativos no período neonatal de filhos de mães expostas à AZA na gravidez [29;31]. No sentido de reduzir alguns dos efeitos descritos, nas situações em que a imunossupressão é exigida para controlo de doença materna grave, alguns autores recomendam a diminuição da dose após as 32 semanas de gestação [37]. Além disso, este fármaco não deverá ser iniciado durante a gravidez, excepto se indicado.

Um estudo coorte, que envolveu 76 gestações, foi efectuado no sentido de contribuir para o melhor esclarecimento das repercussões fetais secundárias à exposição da AZA durante o período gestacional. Os autores concluíram que os efeitos adversos registados (parto pré-termo, baixo peso à nascença e anomalias congénitas) não foram estatisticamente significativos quando ajustados para a doença materna de base [39].

### **Lactação**

A AZA e os seus metabolitos – mormente a 6-MP - foram encontrados no leite materno de mulheres em tratamento com aquele fármaco, expondo o recém-nascido a 0.1% da dose



materna [14;18]. Podem, hipoteticamente, causar carcinogénese e imunossupressão nos recém-nascidos e, por esse motivo, a AAP alerta para a não utilização destes fármacos durante o aleitamento materno [19]. Contudo, uma revisão recente sobre este tópico sugere que quantidades mínimas chegam ao recém-nascido na forma activa e, por isso, o risco actual de prescrição destes fármacos em mulheres a amamentar pode ser ultrapassado [40].

### **Conclusões e recomendações**

- Quando indicada, a AZA pode ser utilizada durante a gravidez em doses diárias que não deverão exceder 2mg/kg/dia;
- Não existe consenso sobre o uso, durante a gravidez, da 6-MP (metabolito activo da AZA). Alguns *experts* recomendam evitar a sua utilização na gravidez;
- Não há consenso sobre o uso da AZA durante o aleitamento materno. Devido ao risco teórico de imunossupressão, carcinogénese e atraso de crescimento da criança, a AAP não recomenda a amamentação.

## **8. CICLOFOSFAMIDA**

A CYC é uma droga citotóxica, cujos metabolitos são agentes alquilantes que se ligam a bases de purina, danificando as bandas de ADN e impedindo a mitose e consequente proliferação celular. Esta acção nos linfócitos e em outras células pró-inflamatórias tem um efeito imunossupressor. A CYC reduz o número de linfócitos T e B circulantes de uma forma não selectiva [14]. É considerado fármaco pertencente à categoria D pela FDA.





Entre outras patologias do foro reumatológico, a CYC é o fármaco de escolha para a maioria dos doentes com vasculite sistémica necrotizante ou síndrome de *Goodpasture* e para doentes com LES (sobretudo associada a nefropatia lúpica) [41].

### **Fertilidade**

Este fármaco interfere com a oogénese e a espermatogénese, podendo estar associado a infertilidade em ambos os sexos. Esta parece estar relacionada com a dose, duração da exposição ao fármaco e função das gónadas na altura do tratamento. Nalguns casos pode ser irreversível [37].

O uso oral de CYC pode causar amenorreia dentro de um ano e, geralmente, insuficiência ovárica permanente em 70% das pacientes [20]. O risco de infertilidade e amenorreia aumenta quanto maior for o tempo de terapêutica, a dose cumulativa e a idade [42]. A utilização de contraceptivos orais ou agonistas da GnRH pode, eventualmente, proteger a viabilidade do folículo ovárico. Num estudo caso-controlo, demonstrou-se que a função ovárica, durante o uso da CYC, foi melhor preservada com a utilização concomitante de agonistas da GnRH [43].

Há relatos de criopreservação de oócitos de mulheres submetidas a tratamento com CYC [29].

A criopreservação de esperma ou bancos de sémen serão o método de escolha para os homens que tomam CYC que não têm filhos ou que ainda pretendem aumentar a prole familiar.

O uso deste fármaco deve ser interrompido três meses antes da tentativa de concepção; porém, para uma paciente em risco de vida, a utilização de CYC pode ser considerada após o primeiro trimestre [18].



### **Gravidez**

A CYC provou ser teratogénica em todas as espécies animais em que foi estudada, com descrições de fenda palatina, lábio leporino e dismorfismo crânio-facial. Estudos em humanos relatam anomalias faciais, cutâneas e musculares, alterações viscerais e restrição de crescimento intra-uterino. Quando administrada no primeiro trimestre, a CYC tem um efeito imprevisível no feto, com risco de malformações estimado entre 16 e 22% [44].

A taxa de teratogenicidade no segundo e terceiro trimestres é bem menor do que no primeiro [44]. Quando a CYC é administrada nos dois últimos trimestres, não provoca malformações estruturais. Porém, pode causar atraso de crescimento, limitação do desenvolvimento neurológico e supressão da hematopoiese (descritos alguns casos de pancitopenia) nas crianças expostas ao fármaco [18].

A evidência tem demonstrado que a exposição a este fármaco durante o período gestacional, para controlo de doença materna grave, afecta de forma significativa a sobrevivência fetal, tendo sido descritos vários casos de perdas fetais e malformações, nomeadamente defeitos crânio-faciais, hipoplasia dos membros e oligodactilia [45].

A efectivação do tratamento completo com CYC antes da gravidez não aumenta a taxa de abortamento ou anomalias congénitas.

### **Lactação**

A CYC é excretada no leite materno. Tendo em conta os seus potenciais efeitos adversos (imunossupressão, atraso de crescimento, risco aumentado de infecções e neoplasias), está contra-indicada a sua utilização durante a amamentação [31;44].

### **Conclusões e recomendações**

- A CYC é um agente teratogénico humano;



- A CYC é tóxica para as gónadas femininas e masculinas;
- A terapêutica com CYC só deverá ser iniciada após a negatividade do teste de gravidez;
- Devem ser adoptadas medidas para preservação da fertilidade;
- Métodos anticoncepcionais eficazes são necessários para as mulheres em idade fértil e que vão ser submetidas a tratamento com CYC;
- Em caso de uma paciente querer engravidar, tal só deverá ocorrer após três meses da suspensão do fármaco;
- A amamentação não está recomendada.

## 9. CICLOSPORINA A

A ciclosporina A (CsA) é um imunossupressor que exerce os seus efeitos através da inibição das reacções imunitárias e da produção e libertação de citocinas. Os seus efeitos adversos principais são do foro renal, mormente insuficiência renal e hipertensão. A FDA classifica este fármaco como pertencente à categoria C.

Entre outras doenças reumáticas inflamatórias, a CsA demonstrou eficácia no tratamento da AR, artrite psoriática (APSo), LES e doença de *Behçet* [31]. É usada na AR grave em que ocorre refractariedade ou intolerância a outros DMARD [14].

### Fertilidade

A fertilidade não é afectada com o uso de CsA [44].



## Gravidez

A CsA atravessa a placenta em pequena percentagem (5 a 20%) e até à data, após centenas de crianças terem sido expostas *in utero* a esta droga, não se observou qualquer repercussão sobre a função renal.

A maior base de dados sobre a utilização de CsA na gravidez é o *National Transplantation Pregnancy Registry* (NTPR) dos EUA, que compreende dados acerca de mais de 2400 gestações [46]. Neste registo, observou-se uma taxa de malformações congénitas de 3% em gravidezes com exposição à CsA. Porém, este valor não excedeu a taxa reportada na população geral. Noutro trabalho, na análise de 629 grávidas transplantadas, também não foi observado aumento da taxa de mortalidade neonatal ou algum padrão recorrente de anomalias congénitas em crianças expostas *in utero* à CsA [47].

Uma meta-análise levada a cabo para avaliar os resultados de gestações sob tratamento com CsA durante o período gestacional concluiu, igualmente, não haver aumento da taxa de mortalidade neonatal ou de malformações congénitas [48]. Persistiu apenas a dúvida se a taxa de partos prematuros e de baixo peso à nascença estaria relacionada com o fármaco ou com a própria doença materna.

Parece haver, todavia, um eventual risco acrescido de infecções materno-fetais (em particular, por citomegalovírus) devido à imunossupressão materna [49].

## Lactação

Pequenas quantidades de CsA são excretadas no leite materno. A CsA está contra-indicada durante a amamentação, devido ao seu potencial imunossupressor e à associação com carcinogénese [31]. Contudo, é de salientar que foram descritos 15 casos de crianças amamentadas sem a ocorrência de qualquer efeito prejudicial para a sua saúde [50].



### Conclusões e recomendações

Os vastos anos de experiência com a utilização deste fármaco em doentes transplantadas têm demonstrado vários casos de gestações bem sucedidas, apesar das descrições na literatura sobre o risco teórico de falência renal fetal secundária à restrição de crescimento intra-uterino ou a nefrotoxicidade directa.

- A CsA pode ser ministrada e mantida durante a gravidez, com doses variando entre 2,5-5 mg/Kg/dia, mas devendo ser usada na menor dose eficaz;
- A segurança deste fármaco na amamentação não está provada. A AAP não recomenda o aleitamento devido aos riscos teóricos associados à CsA.

## 10. LEFLUNOMIDA

A leflunomida (LEF) é um inibidor da síntese *de novo* de pirimidinas nos linfócitos activados, fármaco aprovado para o tratamento da AR activa. É classificada pela FDA na categoria X, com base no seu mecanismo de acção.

Pode ser usada em combinação com o MTX ou em sua substituição nos casos em que este se revele insuficiente no controlo da doença ou em que ocorram efeitos adversos que obriguem ao seu abandono. A semi-vida plasmática da LEF é extremamente longa, podendo persistir até dois anos após a suspensão; no entanto, é possível reduzir este período com a administração de colestiramina [14].

### Fertilidade

Não há estudos suficientes para determinar seu efeito sobre a fertilidade.



## Gravidez

Estudos em animais relataram um aumento do risco de morte fetal, toxicidade embrionária e teratogenicidade (anoftalmia, microftalmia e hidrocefalia), além de outras malformações no esqueleto e no sistema nervoso central. Contudo, é questionável se estes efeitos poderão ser específicos para determinadas espécies. A exposição pré-natal com cerca de 1% da dose usada em humanos resultou numa diminuição do peso ao nascimento, assim como num aumento da mortalidade perinatal [51].

Em Setembro de 2004, foram reportados, pela farmacêutica, 428 casos de exposição à LEF durante a gravidez, dos quais apenas havia conhecimento do desfecho de 165 gestações. Verificou-se abortamento induzido em 44 casos, abortamento espontâneo em 36 casos e, por último, 85 gestações de termo. Confirmaram-se malformações congénitas em sete recém-nascidos, sem que fosse identificado qualquer padrão específico de malformações nas grávidas a fazer LEF [18].

Outros casos clínicos e pequenas séries de casos não evidenciaram um aumento de anomalias detectadas à nascença em gestações humanas com exposição à LEF [52;53]. Apenas foi descrita uma criança, exposta a este medicamento nas primeiras 16 semanas de gravidez, que nasceu prematuramente, com cegueira e paralisia cerebral [54].

Um estudo prospectivo da *Organization of Teratology Information Specialists* (OTIS) colectou os dados de exposição *in utero* à LEF. Os resultados preliminares de 63 grávidas com AR medicadas com LEF, durante o primeiro trimestre, não demonstraram aumento de abortamentos ou de malformações congénitas, comparativamente a um grupo de 108 grávidas com AR sem exposição a LEF e a um terceiro grupo de 47 mulheres sem AR. Verificou-se apenas um ligeiro aumento em relação à prematuridade dos recém-nascidos no grupo daquelas expostas à LEF [55].



Em 2009, a actualização de dados sobre esta temática identificou já 85 gestações com exposição à LEF [18]. Contudo, permanece, em aberto, a questão sobre a eventual teratogenicidade da LEF em humanos.

Deste modo, tendo em conta o pequeno número de gestações estudado, deve ser mantida uma atitude conservadora: excluir a existência de gravidez antes de iniciar LEF e informar/reforçar a necessidade das doentes fazerem contracepção eficaz durante o período de tratamento. Devido ao tempo de semi-vida do metabolito activo da LEF, este medicamento deve ser descontinuado antes do planeamento de uma gravidez e a tentativa de concepção só deverá ocorrer após um *washout* com colestiramina. [55]. O tempo recomendado para suspensão do fármaco é de dois anos.

### Lactação

A LEF está contra-indicada na amamentação.

### Conclusões e recomendações

- A LEF está contra-indicada na gravidez. Advoga-se a necessidade de fazer contracepção segura e eficaz durante o tratamento;
- Se se planear uma gravidez, a LEF deve ser imediatamente retirada do esquema terapêutico. Devido ao facto do seu metabolito activo se manter detectável até dois anos após a suspensão/descontinuação, deve ser administrada colestiramina para aumentar a sua eliminação, até que os níveis plasmáticos da LEF sejam indetectáveis;
- Não existem dados acerca da excreção deste fármaco no leite materno. Por isso, a amamentação não está recomendada.



## 11. MICOFENOLATO MOFETIL

O micofenolato mofetil (MMF) é uma droga imunomoduladora que inibe as respostas proliferativas dos linfócitos B e T, a formação de anticorpos pelos linfócitos B e o recrutamento dos leucócitos aos locais de inflamação. Está classificado na categoria C da FDA.

Foi usado inicialmente na protecção contra a rejeição aguda de transplantes, com resultados superiores aos da AZA. A sua utilização foi alargada, com sucesso, à psoríase, miopatia inflamatória e vasculites, entre outras. A eficácia, toxicidade e tolerabilidade fazem do MMF um fármaco alternativo recomendável no tratamento da nefrite lúpica [14;31].

Este medicamento pode interferir com a eficácia dos anticoncepcionais orais, devendo a doente recorrer a métodos alternativos. A contracepção dever-se-á manter até seis semanas após a suspensão do fármaco [31].

### **Gravidez**

Estudos efectuados em animais, no período gestacional, em que foram administradas apenas 30 a 50% das doses de MMF usadas em humanos, resultaram em nascimentos de seres com defeitos a nível do sistema nervoso central, sistema cardiovascular e renal (agenesia ou ectopia renal), anomalias da parede torácica e herniações umbilicais e diafragmáticas [56].

Não há estudos controlados durante a gravidez com MMF. Em Abril de 2005, foram reportadas 119 gravidezes sob tratamento com MMF, com 76 gestações, 20 abortamentos espontâneos e 13 induzidos. Observaram-se algumas anomalias em dez nados-vivos (cromossomopatias, malformações de mãos e pés, anomalias vesicais), sem que fosse possível, contudo, estabelecer uma relação causal com o MMF [18].





Dois casos de recém-nascidos com anomalias estruturais congénitas foram declarados a partir do NTPR, após exposição *in utero* ao MMF [57;58].

Um outro caso de uma grávida exposta a MMF, previamente à concepção e durante o primeiro trimestre, revelou um feto com múltiplas malformações, nomeadamente dismorfia facial e anomalias da linha média, incluindo agenesia do *corpus callosum* [56].

Em 2006 e 2007, alguns casos foram reportados sobre a utilização de MMF durante a gravidez em 28 mulheres. Os dados colhidos confirmaram aumento do risco de malformações congénitas, incluindo dismorfia facial e malformação dos pavilhões auriculares (microtia e anotia) [59-61].

Recentemente, em 2008, a FDA notificou os prestadores de cuidados de saúde que a utilização de MMF estava associada a aumento de risco de perda fetal no primeiro trimestre, assim como ao aumento de risco de malformações congénitas, particularmente do ouvido externo e anomalias da face, incluindo lábio leporino e fenda palatina, e anomalias distais dos membros, coração, esófago e rim [55].

### Lactação

A amamentação não está recomendada.

### Conclusões e recomendações

- O MMF está contra-indicado durante a gravidez e só deve ser ministrado às mulheres em idade fértil, se aquelas estiverem a fazer contraceção segura e eficaz;



- Devido à recirculação entero-hepática e ao tempo de semi-vida longo, o tratamento com MMF deve ser descontinuado, pelo menos seis semanas, antes de planear uma gravidez;
- Não existem dados sobre a excreção de MMF no leite materno. Pela ausência de evidência de utilização segura, a amamentação não é recomendada.

## 12. TERAPÊUTICAS BIOTECNOLÓGICAS

### 12.1. FÁRMACOS ANTI-TNF $\alpha$

Os fármacos anti-TNF $\alpha$  revolucionaram o tratamento de algumas patologias do foro reumatológico, nomeadamente nos doentes portadores de estados inflamatórios articulares (AR, EA e APSO), diminuindo a dor, o dano estrutural articular e, conseqüentemente, a incapacidade funcional decorrente daquelas situações. Permitem minorar a actividade da doença e melhorar a qualidade de vida desses doentes.

Actualmente, não foi reportado qualquer aumento de toxicidade embrionária ou teratogenicidade, ou outros efeitos adversos na gravidez em pacientes com artropatias inflamatórias tratadas com anti-TNF $\alpha$ , comparativamente com a população em geral. No entanto, os dados disponíveis acerca destes fármacos são escassos. Até ser disponibilizada mais informação, não poderão ser tiradas ilações definitivas relativamente à segurança da terapêutica com anti-TNF $\alpha$  na gravidez.

Em casos seleccionados onde há elevada actividade da doença, a terapêutica com anti-TNF $\alpha$  pode ser recomendada, dependendo da análise individual do risco/benefício. O consentimento informado da mãe será sempre necessário nestas situações.

Embora o risco de toxicidade seja, provavelmente, insignificante, os antagonistas do TNF $\alpha$  não são normalmente utilizados durante a lactação.

Na sua maioria, os agentes anti-TNF $\alpha$  são drogas classificadas, pela FDA, na categoria B (Quadro V).

**Quadro V. Resumo dos fármacos anti-TNF $\alpha$ .**

Fármaco	Indicações FDA	Classificação FDA	Tempo semi-vida estimado	Tipo de anticorpo
Etanercept	AR, EA, APso, PP, AIJ	B	3 dias	Proteína de fusão: receptor do TNF $\alpha$ + domínio Fc da IgG1 humana
Infliximab	AR, EA, APso, DC, CU, PP	B	9-10 dias	Ac. monoclonal quimérico IgG1
Adalimumab	AR, EA, APso, DC, PP, AIJ	B	10-13 dias	Ac. monoclonal recombinante IgG1
Golimumab	AR, EA, Apso	B	7-20 dias	Ac. monoclonal humano IgG1
Certolizumab	AR, DC	B	14 dias	Fragmento Fab peguilado de ac. monoclonal humanizado

Legenda: AR - artrite reumatóide; Apso - artrite psoriásica; AIJ - artrite idiopática juvenil; CU - colite ulcerosa; DC - doença de *Crohn*; EA - espondilite anquilosante; PP - psoríase em placas; Ac. – anticorpo; Ig – Imunoglobulina

*Fonte: Clowse M (2010) The use of anti-TNF $\alpha$  medications for rheumatologic disease in pregnancy. Int J Women's Health 9(2):199–209.*

### **Riscos maternos em mulheres sob terapêutica biotecnológica**

O risco de reativação de tuberculose é o principal factor de preocupação em doentes sob medicação com anti-TNF $\alpha$ . O TNF $\alpha$  é uma importante citocina para a manutenção do granuloma que contém uma infecção tuberculosa prévia. Quando esta citocina é efectivamente bloqueada por estes fármacos, o granuloma pode-se desintegrar, permitindo a reinfeção dos pulmões ou outras formas de tuberculose extra-pulmonar [62]. Por conseguinte, as pacientes são submetidas à prova tuberculínica previamente à iniciação destas terapêuticas. Outras complicações possíveis, mais raras, associadas aos anti-TNF $\alpha$  são as doenças desmielinizantes, *lúpus-like* (induzido por anticorpos anti-TNF $\alpha$ ) e, paradoxalmente, psoríase pustular.



### **Passagem transplacentária de imunoglobulinas**

Os lactentes estão protegidos de doenças infecciosas nos primeiros meses de vida devido aos anticorpos maternos que atravessam a placenta na segunda metade da gravidez [63]. A transferência de anticorpos através da placenta tem início após o segundo trimestre. No final da gestação, a quantidade de anticorpos maternos IgG é superior no recém-nascido comparativamente com a mãe.

#### **12.1.1. ETANERCEPT**

O etanercept (ETA) é uma proteína de fusão obtida por engenharia genética, entre o domínio de ligação do ligando extra-celular do receptor 2 do TNF $\alpha$  humano e o domínio Fc da IgG1 humana. Atinge a concentração sérica máxima 48 horas após a administração. A eliminação é lenta, com uma semi-vida cerca de 70 horas [14].

O TNF solúvel atravessa a placenta e acede à circulação fetal em ratos camundongos, mas sem provocar interrupção da gravidez ou prejudicar o desenvolvimento fetal. Estudos realizados em animais, com doses de ETA 60 a 100 vezes superiores àquelas administradas em humanos, não demonstraram risco de teratogenicidade ou toxicidade fetal [64]. Dados obtidos a partir de 32 gestações sob tratamento com ETA não evidenciaram um risco aumentado de anomalias congénitas ou outros efeitos adversos [65;66].

Dados obtidos a partir de 72 mulheres grávidas com AR em tratamento com ETA [66-68] – a maioria com exposição no primeiro trimestre – revelaram a ocorrência de duas malformações *major*: um caso de trissomia 18 e outro caso com múltiplas anomalias fetais associadas



(VACTERL - *Vertebral anomaly, Anal atresia, Cardiac anomalies, Tracheoesophageal fistulae, Renal anomalies and Limb anomalies*). Esta criança tinha ainda hipospádia e *foramen ovale* patente [69]. A associação VACTERL é uma situação rara que ocorre espontaneamente, pelo que uma eventual relação entre esta condição e a terapêutica ministrada não pôde ser provada.

Em 2008, foram apresentados dados do registo OTIS relativamente a 100 gestações com exposição ao ETA, comparadas com 54 controlos [70]. Ambos os grupos apresentaram resultados idênticos em relação à taxa de nados-vivos e taxa de malformações congénitas. Foram detectados oito casos de anomalias após exposição ao ETA, entre as quais hipotiroidismo congénito, microcefalia, estenose do piloro, malformação adenomatóide cística e hipospádia. Além disso, um recém-nascido tinha exotropia, hérnia inguinal e comunicação inter-auricular. Outra criança apresentava posição anormal do estômago, epispádia e alterações da retina. Outro lactente tinha um defeito septal ventricular e estenose pulmonar periférica ligeira. No grupo controlo, duas crianças nasceram com síndrome de *Down* e uma outra tinha rim duplo. Os autores concluíram que estes dados não suscitavam uma preocupação significativa relativamente à segurança do ETA na gravidez.

Nos EUA, dados colectados por reumatologistas revelaram os seguintes resultados sobre oito grávidas com AR, sob tratamento com ETA: seis partos de termo, um abortamento espontâneo (também com exposição ao MTX) e um abortamento electivo [65].

Uma mulher de 40 anos de idade, com AR e com antecedentes de dois abortamentos prévios no 1º trimestre, concebeu uma gestação sob ETA, tendo continuado o fármaco durante a gravidez e período de lactação. Os níveis séricos maternos do medicamento permaneceram estáveis ao longo do tempo. O sangue do cordão umbilical continha um nível de ETA quase



30 vezes inferior àquele presente no soro materno [71]. Por volta da 12<sup>a</sup> semana, os níveis já eram indetectáveis, mesmo apesar da exclusividade de aleitamento materno.

### Lactação

Um caso clínico mostrou que o ETA é excretado no leite materno. O efeito sobre o lactente não foi objecto de avaliação [72].

### Conclusões e recomendações

- O ETA não deve ser continuado durante a gravidez devido à falta de informação;
- Devido ao desconhecimento dos efeitos sobre o lactente, a amamentação sob esta terapêutica não é recomendada.

#### **12.1.2. INFLIXIMAB**

O infliximab (INF) é um anticorpo monoclonal quimérico humano-murino, IgG1, fabricado a partir de uma linha de células recombinantes. Atinge concentrações séricas máximas durante a perfusão. A semi-vida é de cerca de nove dias, mas pode ser detectado no soro, pelo menos, durante oito semanas após a administração. *In vitro*, induz também a destruição de células produtoras de TNF $\alpha$ . Está indicado na terapêutica da EA, APSO e AR em associação ao MTX. A passagem transplacentária do INF ocorre no segundo e terceiro trimestres de gravidez [73].

O nível sérico de INF de cinco recém-nascidos de mulheres com DII e que foram tratadas com INF durante toda a gravidez foi igual ao nível sérico materno e manteve-se detectável até seis meses de vida após o parto [73].



Em 2004, apresentaram-se as primeiras evidências sobre a exposição de um número considerável de gestações ao INF, a partir da base de dados da farmacêutica [74]. Foram incluídas 146 gestações de mulheres com doença de *Crohn* (DC) e AR, entre Outubro de 1998 a Abril de 2003. Constatou-se que 131 grávidas foram expostas directamente ao fármaco enquanto outras 15 mulheres o foram de forma indirecta, através dos seus companheiros. Aferiu-se que houve exposição ao TNF nos três meses precedentes à gestação em 26% e/ou durante o primeiro trimestre em 60% dos casos. Não se registou exposição àquele fármaco no segundo ou terceiro trimestres. Dos resultados disponíveis de apenas 96 gestações, houve interrupção médica da gravidez em 19% (18 casos), abortamento espontâneo em 15% (14 casos); e parto normal em 67% (64 nados-vivos). Nestes últimos, dois recém-nascidos (que haviam sido expostos ao INF no primeiro trimestre) apresentaram anomalias congénitas: um com tetralogia de *Falot* e outro com uma malrotação intestinal. Este trabalho sugeriu que a exposição ao medicamento, durante a gravidez, não fazia diferir os dados deste grupo de grávidas relativamente às grávidas em geral, com ou sem DC não expostas àquele fármaco.

Vários casos clínicos e pequenas séries de casos descreveram a ausência de efeitos adversos no feto ou na grávida após tratamento com INF, no período gravídico [65;66;75].

O tratamento contínuo com INF durante a gravidez, em quatro mulheres com AR, resultou no nascimento de crianças saudáveis em todos os casos [76]. Os autores deste trabalho concluíram que este fármaco não aparentava aumentar o risco de abortamento, prematuridade ou malformações em recém-nascidos, comparativamente com grávidas sem exposição a esta terapêutica.

### **Fertilidade**

A fertilidade nas mulheres não parece estar afectada. A qualidade do sémen foi estudada em oito homens com o diagnóstico de DII sob terapêutica com INF [77]. A motilidade e a



percentagem de espermatozóides com formas normais revelou-se ligeiramente abaixo do normal antes e após a infusão, traduzindo, provavelmente, actividade inflamatória da doença subjacente ou utilização de terapêuticas prévias. Os resultados do estudo sugerem que a qualidade do sémen não foi afectada pelo tratamento com INF.

### **Lactação**

Um caso clínico, numa doente com AR, demonstrou a passagem de INF para o leite materno [78]. Entretanto, em 2009, foi publicado um trabalho sobre pacientes com DC, visando determinar se ocorreria transferência do fármaco *in utero* ou através do leite materno. Foram estudadas, prospectivamente, três doentes tratadas com INF durante (até à 30ª semana) e após a gravidez. Os resultados evidenciaram níveis séricos de INF nos recém-nascidos praticamente indetectáveis no período pós-parto. Além disso, o INF foi detectado em baixas quantidades no leite materno. Perante estes dados, os autores sugeriram que as mães sob esta terapêutica deveriam ser encorajadas a manter a amamentação [79].

A *British Society of Rheumatology* recomenda um intervalo de seis meses entre a última infusão de INF e a amamentação, tendo em conta o tempo de semi-vida [80].

### **Conclusões e recomendações**

- A segurança do INF durante a gravidez não está suficientemente documentada. Por conseguinte, a administração deste fármaco deve ser interrompida quando a gravidez é reconhecida;
- Devido ao desconhecimento dos efeitos sobre o lactente, a amamentação sob esta terapêutica não é recomendada.





### 12.1.3. ADALIMUMAB

O adalimumab (ADA) é um anticorpo monoclonal humano recombinante que se conecta ao TNF $\alpha$  humano com elevada afinidade, impedindo as citocinas de se ligarem aos seus receptores, tendo também a capacidade de lisar as células que expressam o TNF $\alpha$  na sua superfície. A sua eficácia clínica e estrutural é maior quando associado ao MTX [14]. É absorvido e distribuído lentamente após a administração, e a sua concentração sérica máxima é atingida após cinco dias. A semi-vida é de, aproximadamente, duas semanas.

Vinte e nove doentes com AR tratadas com ADA foram expostas ao fármaco durante o primeiro trimestre de gestação. Destas gestações resultaram dois abortamentos espontâneos, um abortamento induzido e 23 recém-nascidos normais, desconhecendo-se, contudo, o desfecho de três casos [66;67;81].

Num estudo coorte, não se constatou aumento das taxas de abortamento, de parto pré-termo ou de malformações estruturais no grupo de pacientes com DC sob ADA, comparativamente com o grupo de grávidas com DC sem tratamento ou com o grupo controlo de gestantes saudáveis [81]. Noutras quatro gestações em pacientes com DC, submetidas a tratamento com ADA durante toda a gravidez, não se verificou qualquer problema nos recém-nascidos [82;83].

Em 2008, o registo OTIS apresentou dados sobre o ADA no congresso do ACR [84]. Este trabalho incluiu 30 gestações de doentes com AR expostas ao medicamento, estabelecendo comparação com outras 53 pacientes com AR sem medicação e ainda outras 40 grávidas saudáveis (controlo). O tratamento com ADA foi limitado única e exclusivamente ao primeiro trimestre. Os grupos tiveram taxas idênticas de nados-vivos (90-91%). Ocorreu mais



frequentemente parto prematuro no grupo controlo com AR (19%), seguido do grupo de grávidas sob ADA (11%). No que respeita a anomalias congénitas, foram detectados dois casos em bebés expostos a ADA (um com hipospádia e outro com microcefalia), comparativamente com apenas um caso de anomalia cromossómica no grupo controlo de AR e de dois outros casos de defeitos *major* identificados nos controlos sãos.

Uma série de casos com o maior número de gravidezes expostas ao ADA incluiu 58 gestações. Nela, 10% das gravidezes apresentaram malformações: três com anomalias cromossómicas; um caso com espinha bífida e hidrocefalia; outro com defeito septal ventricular; e, por último, um caso com displasia congénita da anca e hérnia inguinal.

Outros quatro casos clínicos de grávidas sob terapêutica com ADA durante a gravidez foram relatados, todos com boa evolução materna e fetal. Dois desses casos referem-se a mulheres com DC a fazer ADA previamente à gravidez, e que continuaram o fármaco durante todo o período gestacional e de amamentação. Não se registaram complicações nas gestações, os partos ocorreram a termo, e o crescimento das crianças encontrava-se dentro dos parâmetros normais aos seis meses de idade [83;85].

### **Lactação**

Um caso clínico reportou a passagem de ADA, ainda que em pequenas quantidades, para o leite materno. Contudo, não há dados relativamente a eventuais níveis detectados nos lactentes [86].



### Conclusões e recomendações

- A segurança do ADA durante a gravidez não está suficientemente documentada. Por conseguinte, a administração deste fármaco deve ser interrompida quando a gravidez é reconhecida;
- Devido ao desconhecimento dos efeitos sobre o lactente, a amamentação sob esta terapêutica não é recomendada.

#### 12.1.4. GOLIMUMAB

O golimumab (GOL) é um anticorpo monoclonal completamente humanizado com elevada afinidade para o TNF $\alpha$  solúvel e de membrana. Está indicado no tratamento da EA, APSO e AR em combinação com o MTX. [14]

Não há qualquer caso descrito na literatura de gestações humanas expostas a este fármaco. Porém, há um estudo efectuado com macacos que revela dados interessantes. As fêmeas foram estudadas em dois períodos diferentes: no primeiro trimestre, entre o 20º dia até ao 50º dia de gestação, com exposição a 25mg/Kg, 50mg/Kg ou placebo, duas vezes por semana; e, *a posteriori*, a partir do 50º dia de gestação até ao 33º dia do período de aleitamento, expostas às mesmas dosagens [87]. As doses do estudo eram cerca de 40 vezes superiores àquelas usadas clinicamente em humanos. No primeiro grupo, não se verificou qualquer diferença no número ou distribuição de células B ou T no tecido linfóide ou entre as percentagens de subpopulações linfocitárias em qualquer dos grupos de tratamento. Relativamente aos níveis séricos de GOL no feto, o valor achado foi, em média, metade do valor materno. No segundo grupo, com exposição ao fármaco numa fase mais tardia, todas as fêmeas tiveram parto



normal e todos os lactentes foram amamentados. Não se verificou qualquer diferença no peso ou qualquer anomalia anatómica nos grupos sob tratamento.

#### 12.1.5. CERTOLIZUMAB

O certolizumab pegol (CERTO) é um fragmento Fab peguilado de um anticorpo monoclonal humanizado com elevada afinidade para o TNF $\alpha$  solúvel e de membrana. Deve ser associado ao MTX mas pode ser usado em monoterapia em caso de intolerância àquele [14].

Os fragmentos Fab atravessam a placenta por difusão passiva, ao contrário dos anticorpos IgG1 que se transferem de uma forma activa e, por isso, a taxa de transferência deste fármaco através da placenta, no terceiro trimestre, é inferior àquela esperada com o INF e ADA [88]. Foi aprovado recentemente pela FDA em 2008 para tratamento da DC e AR, havendo, por isso, pouco tempo para a recolha de dados acerca de gestações com exposição a este fármaco. Não obstante, dois casos já foram entretanto relatados. O primeiro reporta uma jovem de 22 anos com DC que recebeu nove administrações subcutâneas de CERTO antes da gravidez e uma outra injeção no primeiro trimestre. Dado não ter havido agravamento da sua doença, a medicação foi descontinuada; porém, à 31<sup>a</sup> semana de gestação, houve uma agudização, pelo que reiniciou tratamento através de uma única administração, com obtenção de melhoria clínica. Teve parto a termo sem qualquer complicação [89]. O segundo caso refere-se a uma mulher de 22 anos com DC, que iniciou o fármaco no segundo trimestre e que o manteve, a cada quatro semanas, até ao final da gravidez. A última administração ocorreu duas semanas antes do parto e, às 37 semanas de gestação, nasceu um bebé saudável. O doseamento dos níveis de CERTO no parto e no sangue do cordão umbilical pareceram demonstrar que a



quantidade de fármaco que passa para a circulação fetal pode ser mais limitada do que com outros inibidores de TNF $\alpha$  [90].

### Lactação

Um estudo efectuado em ratos, comparando o efeito de um anticorpo muranizado IgG1 anti-TNF $\alpha$  e um fragmento Fab peguilado, demonstrou concentrações muito reduzidas do último, quer nos recém-nascidos, quer no leite materno, comparativamente com o outro anticorpo [91].

Actualmente, a existência de poucos dados sobre a gravidez e tratamento com terapêutica biotecnológica sugere que este grupo de fármacos deve ser interrompido na maioria das pacientes.

### Actualização de dados dos anti-TNF $\alpha$

Em 2011, foi publicada a mais recente revisão/actualização de dados sobre gravidez e agentes biológicos pela *British Society for Rheumatology Biologics Register* [93]. Foram incluídas, num estudo coorte, 130 grávidas com AR que se encontravam sob terapêutica com anti-TNF $\alpha$  (INF, ETA ou ADA). A este trabalho, foi associado um outro estudo coorte paralelo em doentes com AR, sob DMARD não biológicos. De acordo com a sua terapêutica, as pacientes foram organizadas em quatro grupos: grupo I com exposição aos anti-TNF $\alpha$  e MTX e/ou LEF; grupo II com exposição aos anti-TNF $\alpha$  no período da concepção; grupo III com exposição aos anti-TNF $\alpha$  antes da concepção; e grupo IV sem qualquer tipo de exposição a anti-TNF $\alpha$ . Verificou-se uma taxa de abortamentos espontâneos superior naquelas com exposição a anti-TNF $\alpha$  na altura da concepção. No entanto, a taxa de partos prematuros nas grávidas sob anti-TNF $\alpha$  foi idêntica comparativamente com o grupo de pacientes sob



DMARD não biológicos. Foram relatados quatro casos de malformações congénitas, dos quais dois no grupo I (com luxação congénita da anca e estenose pilórica) e dois no grupo II (síndrome de *Marcus Gunn* e hemangioma capilar). Os resultados analisados neste grande estudo prospectivo sugerem que o tratamento com anti-TNF $\alpha$  no período concepcional poderá estar associado a risco aumentado de abortamento espontâneo. Todavia, salienta-se que nem o grau de actividade da doença nem o tratamento com outras drogas anti-reumáticas poderão ser excluídos desta observação.

Apesar de todos os dados recolhidos demonstrarem um pequeno número de malformações congénitas, não se poderão tirar conclusões sólidas acerca da segurança da terapêutica biotecnológica durante a gravidez. Sem mais evidência actual, devem ser mantidas as recomendações vigentes, no sentido de evitar o uso deste tipo de fármacos no período de concepção [92].

### **Recomendações dos anti-TNF $\alpha$ na pré-concepção**

Existe a hipótese dos medicamentos anti-TNF $\alpha$  não atravessarem a placenta e, conseqüentemente, não chegarem ao feto no primeiro trimestre. Por esta razão, será plausível permitir que mulheres mantenham a sua utilização até à data da concepção. A interrupção da gravidez após exposição àqueles fármacos, durante o primeiro trimestre, sem qualquer evidência de anomalia congénita, não é recomendada [93].

### **Recomendações dos anti-TNF $\alpha$ na gravidez**

Para as pacientes com AR sob terapêutica biológica e que descubrem estar grávidas, não se têm verificado problemas e a medicação tem sido bem tolerada. Muitas mulheres melhoram clinicamente durante a gravidez e são capazes de não necessitar de qualquer tipo de terapêutica neste período. Outras, por seu turno, são capazes de viver esse período com



moderada actividade inflamatória, usando baixas doses de prednisona e/ou SSZ ou HCQ. Para mulheres grávidas com dano estrutural marcado (doença erosiva grave), ou com surtos nesse período, poderá ser equacionada a continuidade do anti-TNF $\alpha$  (ou o seu reinício).

Em mulheres com EA ou APSO, a gravidez raramente é acompanhada de remissão clínica. Em ambas as situações, a continuação da terapêutica anti-TNF $\alpha$  durante a gestação, ainda que com administrações menos frequentes, poderá tornar este período menos penoso. No entanto, antes de ser equacionada a continuação destes fármacos, deverão ser discutidos os riscos e os benefícios. A propósito desta temática, a *European Crohn's and Colitis Organization* menciona que o maior risco para a mãe e criança advém da actividade da doença e não da medicação para o controlo/tratamento [94]. Esta mesma organização recomenda a continuação da terapêutica anti-TNF $\alpha$  em mulheres com DC devido ao elevado risco de agravamento da situação clínica e, conseqüentemente, de um maior número de complicações na gravidez. A descontinuação apenas é recomendada a meio do terceiro trimestre, por forma a diminuir a exposição fetal antes do parto.

### **Recomendações dos anti-TNF $\alpha$ na lactação**

A absorção de anticorpos maternos, através do leite, é limitada [93]. A imunoglobulina predominante no leite humano é a IgA, sendo esta a responsável pela imunogenicidade da mucosa intestinal do recém-nascido. Pouca quantidade de IgG, ou de outras imunoglobulinas, passa para o leite materno; de igual modo, na circulação sanguínea fetal, as imunoglobulinas também não passam em quantidades significativas. Dessa forma, é expectável que a transmissão de IgG associada aos anti-TNF $\alpha$  seja igualmente mínima, como se tem vindo a confirmar nas pacientes a amamentar; todavia, os dados clínicos existentes para suportar esta teoria são limitados.



Após discussão dos riscos e benefícios, algumas doentes decidem reiniciar o tratamento com os anti-TNF $\alpha$  após o parto. Tal situação poderá configurar-se particularmente benéfica em doentes com AR em que haverá *flare* articular nas semanas subsequentes ao parto. O reinício daqueles fármacos pouco tempo após o parto, evitará uma eventual agudização do quadro articular [93].

## 12.2. RITUXIMAB

O rituximab (RTX) é um anticorpo monoclonal quimérico, da subclasse IgG1, com uma fracção humana e de rato. Estabelece uma ligação específica ao antígeno transmembranar CD20 localizada nos linfócitos maduros B e pré-B, levando a uma depleção destas células.

O RTX, em associação com o MTX, está indicado no tratamento de doentes com AR que apresentem intolerância ou resposta inadequada a pelo menos um fármaco DMARD (convencional ou biológico) [14].

### Gravidez

O RTX atravessa a barreira placentária a partir da 16<sup>a</sup> semana, como todas as imunoglobulinas IgG, e atinge níveis séricos fetais semelhantes aos níveis séricos maternos. As recomendações actuais apontam para que este medicamento seja evitado durante a gravidez, uma vez que os dados existentes acerca da sua segurança são limitados. A depleção prolongada de células B nos recém-nascidos expostos a este fármaco pode ocorrer durante a gravidez [95].





Estudos sobre a toxicidade do fármaco na reprodução em primatas não evidenciaram toxicidade fetal. Noutros estudos animais, verificou-se que a depleção de células B em fetos recuperou espontaneamente após o nascimento.

Os primeiros dados publicados, relativamente à utilização deste fármaco na gravidez, referiam-se a três grávidas com linfoma e a uma grávida com anemia hemolítica auto-imune [96]. O tratamento com RTX ocorreu exclusivamente no primeiro trimestre da gravidez em duas gestantes [97;98] e no segundo e terceiro trimestre em outras duas gravidezes [99;100]. Nestas últimas, os níveis séricos de RTX foram similares quer na mãe, quer no recém-nascido, mas o número de células B estava significativamente reduzido nas crianças. Todavia, a recuperação espontânea dessa contagem ocorreu em ambos os casos. Aquando da exposição ao RTX no primeiro trimestre, verificou-se a ocorrência de linfopenia mas não depleção de células B [96;98]. Nas crianças, os níveis de IgG foram normais e não se verificou qualquer resposta anómala relativamente à vacinação [95].

Em 2006, foram reportadas mais quatro mulheres tratadas com RTX durante o segundo e terceiro trimestres (duas com linfoma [99;100] e outras duas com doenças hematológicas [96;101]). À semelhança dos casos supra-mencionados, os níveis de RTX foram idênticos nas mães e nos recém-nascidos e, uma vez mais, o número de células B estava significativamente reduzido ou mesmo indetectável nessas crianças. A recuperação espontânea das células B dos recém-nascidos ocorreu dentro de seis meses.

Presentemente, já foram identificadas 231 gestações associadas a exposição materna ao RTX. As situações clínicas maternas em que se verificou tal facto foram no tratamento de linfomas, citopenias e outras doenças auto-imunes. Das 153 gravidezes que se dispõe de resultados,



verificou-se o nascimento de 90 recém-nascidos: 22 destes foram prematuros e houve uma morte neonatal às seis semanas. Onze recém-nascidos apresentaram-se com anomalias do foro hematológico mas não se verificou qualquer evento infeccioso [102 ].

### **Lactação**

O RTX está contra-indicado no aleitamento.

### **Conclusões e recomendações**

A experiência limitada com o RTX impede qualquer declaração sobre a sua segurança na gravidez. Quando este fármaco é administrado no segundo e terceiro trimestres, ocorre depleção de células B no feto, sem que se conheçam *a posteriori* os efeitos decorrentes da exposição *in utero*.

A questão sobre até quanto tempo antes da concepção este medicamento pode ser administrado com segurança permanece sem respostas plausíveis. É recomendada a descontinuação do RTX um ano antes do planeamento de uma gravidez. As mulheres em idade fértil deverão utilizar métodos contraceptivos durante um período mínimo de 12 meses, desde a última perfusão do fármaco.

A escassez de casos descritos sobre a experiência de utilização e o desconhecimento dos potenciais efeitos adversos remetem-no para o grupo de fármacos a evitar durante a gravidez e amamentação.



### 12.3. ABATACEPT

O abatacept (ABA) é uma proteína de fusão solúvel composta pelo domínio extracelular do antígeno 4 associado aos linfócitos T citotóxicos, ligado a um fragmento Fc da imunoglobulina humana. Impede a activação completa dos linfócitos T [14].

Este medicamento foi introduzido no âmbito do tratamento da AR, revelando-se eficaz no controlo da actividade da doença e na redução do dano estrutural. Pode ser administrado em monoterapia ou em combinação com o MTX.

O ABA atravessa a placenta. Em estudos efectuados em animais, com doses até 29 vezes mais elevadas que as usadas em humanos, não foi gerado qualquer tipo de malformações. Contudo, nos recém-nascidos, constatou-se que a utilização deste fármaco, em doses até 11 vezes superiores, gerou alterações da função imunológica, nomeadamente um aumento acentuado da resposta dos anticorpos dependentes das células T.

Não é aconselhada a sua utilização durante a gravidez, recomendando-se contracepção até dez semanas após suspensão do fármaco, se se planear uma gravidez [27]. Até à presente data, não há qualquer caso descrito de grávidas sob tratamento com ABA. Por este motivo, não poderá ser feita qualquer constatação acerca da sua segurança durante a gravidez [55].

#### Conclusões e recomendações

- O ABA não deve ser iniciado ou continuado durante a gravidez.



## 12.4 . TOCILIZUMAB

O tocilizumab (TCZ) é um anticorpo monoclonal humanizado com especificidade para os receptores solúveis e de membrana da IL-6. Esta citocina tem uma actividade pró-inflamatória, sendo a sinalização inibida pela ligação do anticorpo ao seu receptor. Está indicado no tratamento da AR em associação ao MTX, podendo ser usado em monoterapia em situações de intolerância ao último [14].

Não existem dados suficientes para concluir sobre a sua segurança. Face a esta escassez de informação, este medicamento deve ser interrompido durante a gravidez e lactação [2].

### Conclusões e recomendações

- O TCZ não deve ser iniciado ou continuado durante a gravidez.

## CONCLUSÕES

---

O desenvolvimento de uma estratégia de tratamento adequada para pacientes com doenças reumatológicas e que desejam ficar grávidas pode ser difícil. O controlo da actividade da doença, a comunicação entre o obstetra, o reumatologista e a paciente, e o aconselhamento pré-concepcional são as melhores medidas para assegurar um bom desfecho da gravidez.

Frequentemente, o controlo da actividade da doença materna deve ser muito bem equacionado/ponderado face ao potencial teratogénico dos medicamentos no feto usados para aquele alcançar aquele objectivo.

---

**Quadro VI.** Recomendações para o tratamento de doenças reumáticas na gravidez.

Sintomatologia	Opções de tratamento
Sintomas ligeiros: artralgias, inflamação articular ligeira, <i>rash</i> cutâneo, serosite ligeira, terapêutica de manutenção (LES)	AINE (apenas nos dois primeiros trimestres; não usar durante ovulação se estiver a tentar concepção) Doses baixas de glucocorticóides (<5-10 mg/dia equivalente à prednisona)
Doença moderada	Glucocorticóides (doses mais elevadas) Sulfassalazina (para artrite inflamatória) Azatioprina Ciclosporina
Doença grave	Esteróides (pulsoterapia) Imunoglobulina ev Azatioprina Ciclosporina
Risco de vida	Ciclofosfamida

Metotrexato, 6-mercaptopurina, leflunomida e clorambucil devem ser evitados.  
Legenda: AINE – Anti-inflamatório não esteróide; LES – Lúpus eritematoso sistémico

**Fonte:** Bermas B (2010) *Management of rheumatologic disorders during pregnancy. Int. J. Clin. Rheumatol.* 5(6), 637-647.

O Quadro VI representa uma abordagem para o tratamento de doenças reumáticas na gravidez.

Em grávidas com sintomas ligeiros, estes podem ser tratados com AINE e inibidores da COX-2 até o terceiro trimestre ou, ainda, com baixas doses de glucocorticóides. No entanto,

---



relativamente a este último grupo de fármacos, se usados no primeiro trimestre, as pacientes devem ser orientadas e informadas quanto ao risco aumentado de formação de fenda palatina. As grávidas devem também ser instruídas que a utilização de glucocorticóides numa fase mais tardia da gravidez pode predispor a mãe a diabetes gestacional ou hipertensão arterial.

As gestantes medicadas com uma dose estável de anti-maláricos devem manter esses fármacos. Em caso de doença activa, podem e devem ser utilizadas doses mais elevadas de glucocorticóides, AZA e CsA, embora as grávidas devam estar cientes que as recomendações actuais são baseadas em dados com pouca evidência científica.

Para doenças com actividade elevada, a pulsoterapia com corticosteróide e a imunoglobulina intravenosa podem ser opções a considerar. Em todas as situações, com excepção daquelas que implicam risco de vida, os agentes citotóxicos devem ser evitados.

Numa área em que não existem estudos controlados para a maior parte dos itens discutidos neste trabalho, a incerteza sobre o risco decorrente do uso deste tipo de terapêuticas em grávidas exige uma abordagem cautelosa e cuidadosa para o tratamento daquelas mulheres e lactentes.

Os dados existentes em relação às drogas imunossupressoras e gravidez têm-se vindo a acumular de forma lenta e não controlada (Quadro VII).

**Quadro VII. Resumo de toxicidade da terapêutica anti-reumatismal em humanos.**

Fármaco	Efeitos na mãe / pai	Efeitos no feto	Amamentação
Aspirina / AINE	Nenhum	Oclusão prematura do <i>ductus arteriosus</i> – descontinuar no 3º trimestre	Compatível
Inibidores COX-2	Nenhum	Desconhecido	
Anti-maláricos	Pode melhorar o <i>outcome</i> na gravidez de doentes com LES	Descrição de casos clínicos com deposição de pigmentação na retina, atraso no desenvolvimento vestibulo-coclear e atraso mental Considerados seguros durante a gravidez segundo evidência actual	Dados controversos mas considerados compatíveis
Sulfassalazina	Nenhum	Fenda palatina DSV Coarctação da aorta (mas considerada segura durante a gravidez) Oligoespermia	Descrição de um caso clínico que reportou a existência de perda hemática nas fezes de um lactente, mas é considerada compatível com a amamentação
Glucocorticóides	RPM Hipertensão Intolerância à glicose Osteoporose Osteonecrose	PIG Hipoplasia adrenal Promove maturação pulmonar Fenda palatina§ Nado morto§	Atravessam para o leite materno em pequenas concentrações; bem tolerados
Azatioprina	RPM	PIG Categoria D mas usada em doentes transplantadas	Dados limitados‡
6-mercaptopurina		PIG Prematuridade RCIU Fenda palatina Literatura sobre DII sugere ser segura	†
Ciclosporina A	Insuficiência renal	PIG Usada em doentes transplantadas durante gravidez	Dados limitados
Micofenolato mofetil	†	Casos clínicos reportam 5º dedo mais curto e outras anomalias (contra-indicação durante a gravidez)	†
Metotrexato	†	Toxicidade embrionária Anomalias esqueléticas Anomalias faciais	Contra-indicação baseada na literatura actual
Leflunomida	†	Toxicidade embrionária	Contra-indicação
Ciclofosfamida	Diminui a fertilidade em homens e mulheres	Teratogénico (contra-indicação)	Contra-indicação
Anti-TNF $\alpha$	†	Anomalias VACTERL? Informação controversa sugere a descontinuação	Contra-indicação baseada na literatura actual
Rituximab	†	†	†
Abatacept	†	†	†
Tocilizumab	†	†	†

†: Sem informação disponível; ‡: Informação controversa; §: Risco teórico – ou apenas descrição em casos clínicos; AINE: Anti-inflamatório não-esteróide; COX: Ciclooxigenase; DII: Doença inflamatória intestinal; DSV: Defeito septal ventricular; LES: Lúpus eritematoso sistémico; RCIU: Restrição de crescimento intra-uterino; RPM: Ruptura prematura de membranas; PIG: Pequeno para idade gestacional; TNF – *Tumor necrosis factor*; VACTERL: *Vertebral anomaly, Anal atresia, Cardiac anomalies, Tracheoesophageal fistulae, Renal anomalies and Limb anomalies*.

**Fonte:** Bermas B (2010) *Management of rheumatologic disorders during pregnancy. Int. J. Clin. Rheumatol.* 5(6), 637-647.

Todavia, a informação continua a ser insuficiente no que diz respeito à amamentação e à toxicidade nas gónadas, bem como sobre os efeitos a longo prazo em crianças expostas aos fármacos imunossuppressores *in utero* ou no período da amamentação. Urge a realização de estudos adequados sobre estas questões.

Como tal, a actualização da informação científica disponível deve ser feita periodicamente, de forma regular, e, *a posteriori*, de acordo com a evidência existente, deverão ser reajustadas as recomendações sobre o uso de fármacos durante a gravidez e na lactação (Quadro VIII).

**Quadro VIII. Resumo das características de segurança dos fármacos durante a gravidez e a amamentação.**

Fármaco	Categoria FDA na gravidez	Amamentação
AINEs/AAS	B‡	Sim*
Glucocorticóides	B	Sim
Metotrexato	X	Não
Anti-maláricos	C	Sim
Sulfassalazina	B	Sim <sup>+</sup>
Azatioprina	D	Não
Ciclofosfamida	D	Não
Ciclosporina A	C	Não
Leflunomida	X	Não
Micofenolato mofetil	C	Não
Anti-TNF $\alpha$	B	Não

Legenda: ‡ Suspender AINE às 32 semanas de gestação; \* casos descritos de icterícia e kernicterus; <sup>+</sup> precaução.

AINE: Anti-inflamatório não-esteróide; AAS – Ácido acetilsalicílico; TNF – *Tumor necrosis factor*.

*Fonte: Falcão S, Mourão AF, Pimentão JB, Branco JC (2007) Perfil de segurança fetal dos principais grupos farmacológicos utilizados no tratamento das doenças reumáticas inflamatórias. Acta Reum Port 32(4):323-31.*

De igual e relevante importância, e que não deverá nunca ser esquecida ou omitida, é a necessidade de discussão cuidadosa entre a paciente e o seu médico para que eventuais e potenciais riscos, quer para a mãe, quer para o feto, sejam sempre debatidos e esclarecidos antes do início de qualquer tratamento durante a gravidez.





## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

---

1. Kivity S, Ehrenfeld M. (2010) Can we explain the higher prevalence of autoimmune disease in women? *Expert Review Clin Immunol* 6 (5):691-694.
2. Bermas B (2010) Management of rheumatologic disorders during pregnancy. *Int. J. Clin. Rheumatol.* 5(6), 637-647.
3. Østensen M, Brucato A, Carp H *et al.* (2011) Pregnancy and reproduction in autoimmune rheumatic diseases. *Rheumatol* 50(4):657-664.
4. Koren G, Pastuszak A, Ito S (1998) Drugs in Pregnancy. *The New England Journal of Medicine.* 338:1128-1137.
5. Elliott AB, Chakravarty EF (2010) Immunosuppressive medications during pregnancy and lactation in women with autoimmune diseases. *Women's Health* 6(3):431-440.
6. Laskin CA, Clark CA, Spitzer KA (2010) Pregnancy and Autoimmune Rheumatic disease. In: *Principles of Gender-Specific Medicine, 2<sup>nd</sup> Edition, Chapter 53*, pp 627-644. Elsevier B.V.
7. Figueiró-Filho E, Silva E, Oliveira I *et al.* (2010) Lúpus eritematoso sistémico e gestação: série de casos com diferentes evoluções. *Rev Bras Clin Med* 8(2):170-176.
8. Jara LJ, Medina G, Navarro C *et al.* (2008) Pregnancy, Hormones, and Autoimmune Rheumatic Diseases. In: *Handbook of Systemic Autoimmune Diseases (Walker SE & Jara LJ, ed)*, Vol 9, Chapter 16, pp 185-197. Elsevier B.V.
9. Man YA; Hazes JMW (2004) Pregnancy in Rheumatic Diseases: an Overview. In: *Oxford textbook of Rheumatology (Isenberg DA, Woo P, ed)*, 3<sup>rd</sup> Edition, Chapter "Pregnancy", pp 117-125. Oxford UK.
10. Keeling SO, Oswald AE (2009) Pregnancy and rheumatic disease: "by the book" or "by the doc". *Clin Rheumatol* 28(1):1-9.



11. Levy RA (2006) Use of Anti-Rheumatic Drugs in Pregnancy. In: Handbook of Systemic Autoimmune Diseases, Chapter 9, 4:101-111. Elsevier B. V.
12. Costa M, Colia D (2008) Treating infertility in autoimmune patients. *Rheumatol* 47:iii38–iii41.
13. Gayed M, Gordon C (2007) Pregnancy and rheumatic diseases. *Rheumatol* 46(11):1634–1640.
14. Branco J (2010) In: Abordagem terapêutica em Reumatologia. 1ª Edição. Lidel.
15. Mendonca LLF, Khamashta MA, Nelson-Piercy C *et al.* (2000) Non-steroidal anti-inflammatory drugs as a possible cause for reversible infertility. *Rheumatol* 39:880-882.
16. Uhler ML, Hsu JW, Fisher SG *et al.* (2001) The effect of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on ovulation: a prospective, randomized clinical trial. *Fertil Steril* 76:957-961.
17. Reese J, Zhao X, Ma WG *et al.* (2001) Comparative analysis of pharmacologic and/or genetic disruption of cyclooxygenase-1 and cyclooxygenase-2 function in female reproduction in mice. *Endocrin* 142:3198-3206.
18. Østensen M, Khamashta M, Lockshin M *et al.* (2006) Anti-inflammatory and immunosuppressive drugs and reproduction. *Arthritis Res Ther* 8:209 (doi:10.1186/ar1957).
19. American Academy of Pediatrics, Committee on Drugs (2001) The transfer of drugs and other chemicals into human milk. *Pediatrics* 108(3):924-936.
20. Janssen NM, Genta MS (2000) The Effects of immunosuppressive and Anti-inflammatory Medications on Fertility, Pregnancy, and Lactation. *Arch Intern Med* 160:610-619.



21. Kozar E, Moldovan CA, Boskovic R *et al.* (2003) Effects of aspirin consumption during pregnancy on pregnancy outcomes: meta-analysis. *Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol* 68:70-84.
22. Urban R, Lemancewicz A, Przepiesc J *et al.* (2005) Antenatal corticosteroid therapy: a comparative study of dexamethasone and betamethasone effects on fetal Doppler flow velocity waveforms. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 120:170-17.
23. Crowley P (2000) Prophylactic corticosteroids for preterm delivery. *Cochrane Database Syst Rev* 2:CD000065.
24. Jobe AH, Soll RF (2004) Choice and dose of corticosteroid for antenatal treatments. *Am J Obstet Gynecol* 190:871-885.
25. Lodygensky GA, Rademaker K, Zimine S *et al.* (2005) Structural and functional brain development after hydrocortisone treatment for neonatal chronic lung disease. *Pediatrics*, 116:1-7.
26. Cowchock FS, Reece EA, Balaban D (1992) Repeated fetal losses associated with antiphospholipid antibodies; a collaborative randomized trial comparing prednisone with low-dose heparin treatment. *Am J Obstet Gynecol*, 166:1318-1323.
27. Østensen M, Förger F (2009) Management of RA medications in pregnant patients. *Nat Rev Rheumatol* 5:382-390 (doi:10.1038/nrrheum.2009.103).
28. Sato E, Bonfá ED *et al.* (2004) Lúpus Eritematoso Sistémico: Tratamento do Acometimento Sistémico, Projecto Diretrizes - Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina.
29. Ciconelli RM, Magid AT, Silva EE *et al.* (2001) Fármacos utilizados em reumatologia e fertilidade, gravidez e lactação. *Rev Bras Reumatol* 41(5):285-291.



30. Costedoat-Chalumeau N, Amoura Z, Aymard G *et al.* (2002) Evidence of transplacental passage of hydroxychloroquine in humans. *Arthritis Rheum* 46:1123-1124.
31. Falcão S, Mourão AF, Pimentão JB, Branco JC (2007) Perfil de segurança fetal dos principais grupos farmacológicos utilizados no tratamento das doenças reumáticas inflamatórias. *Acta Reum Port* 32(4):323-31.
32. Motta M, Tincani A, Meroni PL, Cimaz R (2008) Follow-up of children exposed antenatally to immunosuppressive drugs. *Rheumatol* 47:iii32-iii34.
33. Steen V (2007) Pregnancy in scleroderma. *Rheum Dis Clin North Am* 33:345-358.
34. Norgard B, Czeizel AE, Rockembauer M *et al.* (2001) Population-based case control study of the safety of sulfasalazine use during pregnancy. *Aliment Pharmacol Ther* 15:483-486.
35. Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ (1998) In: *Drugs in Pregnancy and Lactation*. 5<sup>th</sup> Ed, Williams and Wilkins, Baltimore: USA
36. Dejaco C, Mittermaier C, Reinisch W *et al.* (2001) Azathioprine treatment and male infertility in inflammatory bowel disease. *Gastroenterol* 121:1048-1053.
37. Temprano KK, Bandlamudi R, Moore TL (2005) Antirheumatic drugs in pregnancy and lactation. *Semin Arthritis and Rheum*; 35:112-121.
38. de Boer NK, Jarbandhan SV, de Graaf P *et al.* (2006) Azathioprine use during pregnancy: unexpected intrauterine exposure to metabolites. *Am J Gastroenterol* 101:1390-1392.
39. Langagergaard V, Pedersen V, Gislum M *et al.* (2007) Birth outcome in women treated with azathioprine or mercaptopurine during pregnancy: a Danish nationwide cohort study. *Aliment Pharmacol Ther* 25:73-81.



40. Østensen M, Motta M (2007) Therapy Insight: the use of antirheumatic drugs during nursing. *Nat Clin Pract Rheumatol* 3(7):400–406.
41. Stein M (2005) Immunoregulatory Drugs. In: *Kelleys's Textbook of Rheumatol* (Harrys Jr ED *et al.*, ed), pp. 920-939. Philadelphia: Elsevier.
42. Huong DLT, Amoura Z, Duhaut P *et al.* (2002) Risk of ovarian failure and fertility after intravenous cyclophosphamide. A study in 84 patients. *J Rheumatol* 29:2571-2576.
43. Somers EC, Marder W, Christman GM *et al.* (2005) Use of a gonadotropin-releasing hormone analog against premature ovarian failure during cyclophosphamide therapy in women with severe lupus. *Arthritis Rheum* 52:2761-2767.
44. Ramsey-Goldman R, Schilling E (1997) Immunosuppressive drug use during pregnancy. *Rheum Dis Clin North Am* 23:150-164.
45. Clowse ME, Magder L, Petri M (2005) Cyclophosphamide for lupus during pregnancy. *Lupus* 14:593-597.
46. Armenti VT *et al.* (2004) Report from the National Transplantation Pregnancy Registry (NTPR): outcomes of pregnancy after transplantation. In: *Clinical Transplants 2004* (Cecka JM & Terasaki PI, ed), pp 103–114. UCLA, Los Angeles: EUA.
47. Lamarque V, Leleu MF, Monka C, Krupp P (1997) Analysis of 629 pregnancy outcomes in transplant recipients treated with Sandimmun. *Transplant Proc.* 29, 2480.
48. Bar Oz B, Hackman R, Einarson T, Koren G (2001) Pregnancy outcome after CsA therapy during pregnancy: a meta-analysis. *Transplantation* 71:1051–1055.
49. Elefant E, Cournot MP, Beghin D, Vauzelle C (2010) Médicaments et grossesse en rhumatologie. *Revue du Rhumatisme* 77(3) A1-A5.



50. Moretti ME, Sgro M, Johnson DW *et al.* (2003) Cyclosporine excretion into breast milk. *Transplantation* 75:2144-2146.
51. Brent RL (2001) Teratogen update: reproductive risks of leflunomide (Arava). A pyrimidine synthesis inhibitor: counseling women taking leflunomide before or during pregnancy and men taking leflunomide who are contemplating fathering a child. *Teratology* 63:106-112.
52. Chambers CD, Tutuncu ZN, Johnson D, Jones KL (2006). Human pregnancy safety for agents used to treat rheumatoid arthritis: adequacy of available information and strategies for developing post-marketing data. *Arthritis Res Ther* 8:215–225.
53. De Santis M, Straface G, Cavaliere A *et al.* (2005) Paternal and maternal exposure to leflunomide: pregnancy and neonatal outcome. *Ann Rheum Dis* 64:1096–1097.
54. Neville CE, McNally J (2007) Maternal exposure to leflunomide associated with blindness and cerebral palsy (letter). *Rheumatol* 46:1506.
55. Østensen M, Lockshin M, Doria A *et al.* (2008) Update on safety during pregnancy of biological agents and some immunosuppressive anti-rheumatic drugs. *Rheumatol* 47:iii28-iii31.
56. Le Ray C, Coulomb A, Elefant E *et al.* (2004) Mycophenolate mofetil in pregnancy after renal transplantation: a case of major foetal malformations. *Obstet Gynecol* 103:1091-1094.
57. Pergola PE, Kancharla A, Riley DJ (2001) Kidney transplantation during the first trimester of pregnancy: immunosuppression with mycophenolate mofetil, tacrolimus, and prednisone. *Transplantation* 71:994-997.
58. Armenti VT, Radomski JS, Gaughan WJ *et al.* (2003) National Transplantation Registry: Report from the National Transplantation Pregnancy Registry (NTPR): outcomes of pregnancy after transplantation. *Clin Transpl* 17:131-141.



59. Sifontis NM, Coscia LA, Constantinescu S *et al.* (2006) Pregnancy outcomes in solid organ transplant recipients with exposure to mycophenolate mofetil or sirolimus. *Transplant* 82:1698–702.
60. Tjeertes IF, Bastiaans DE, van Ganzewinkel CJ, Zegers SH (2007) Neonatal anemia and hydrops fetalis after maternal mycophenolate mofetil use. *J Perinatol* 27:62–4.
61. Sebaaly ZE, Charpentier B, Snanoudi R (2007) Fetal malformations associated with mycophenolate mofetil for lupus nephritis. *Nephrol Dial Transplant* 22:2722.
62. Dixon WG *et al.* (2010) Drug-specific risk of tuberculosis in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-TNF therapy: Results from the British Society for Rheumatology Biologics Register (BSRBR). *Ann Rheum Dis* 69(6):1086–1091.
63. Kane SV, Acquah LA (2009) Placental transport of immunoglobulins: a clinical review for gastroenterologists who prescribe therapeutic monoclonal antibodies to women during conception and pregnancy. *Am J Gastroenterol* 104(1):228–233.
64. Goroir BP, Peppel K, Silva M, Beutler B (1992) The biosynthesis of tumor necrosis factor during pregnancy: studies with a CAT reporter transgene and TNF inhibitors. *Eur Cytokine Netw* 3:533-537.
65. Chakravarty EF, Sanchez-Yamamoto D, Bush TM (2003) The use of disease modifying antirheumatic drugs in women with rheumatoid arthritis of childbearing age: a survey of practice patterns and pregnancy outcomes. *J Rheumatol* 30(2):241–246.
66. Hyrich K, Symmons D, Watson K, Silman A (2006) Pregnancy outcome in women who were exposed to anti-TNF agents: Results from a national population register. *Arthritis Rheum* 54(8):2701-2702.



67. Roux CH, Brocq O, Breuil V *et al.* (2007) Pregnancy in rheumatology patients exposed to anti-tumour necrosis factor (TNF)- $\alpha$  therapy. *Rheumatol* 46:695–698.
68. Micheloud D, Nuno L, Rodriguez-Mahou M *et al.* (2006) Efficacy and safety of etanercept, high-dose intravenous gammaglobulin and plasmapheresis combined therapy for lupus diffuse proliferative nephritis complicating pregnancy. *Lupus* 15:881–885.
69. Carter J, Valeriano J, Vasey FB (2006) Tumor necrosis factor-alpha inhibition and VATER association: a causal relationship? *J Rheumatol* 33:1014–1017.
70. Johnson DL *et al.* (2008) Pregnancy outcomes in women exposed to etanercept: The OTIS Autoimmune Diseases in Pregnancy Project. *Arthritis Rheum* 58(9 Suppl):Abstract 1387.
71. Murashima A *et al.* (2009) Etanercept during pregnancy and lactation in a patient with rheumatoid arthritis: drug levels in maternal serum, cord blood, breast milk and the infant's serum. *Ann Rheum Dis*; 68(11):1793–1794.
72. Østensen M, Eigenmann GO (2004): Etanercept in breast milk. *J Rheumatol* 31:1017-1018.
73. Mahadevan U, Terdiman JP, Church J *et al.* (2007) Infliximab levels in infants born to women with inflammatory bowel disease. *Dig Dis Week*, Abstract 959.
74. Katz JA, Antoni C, Keenan GF *et al.* (2004) Outcome of pregnancy in women receiving infliximab for the treatment of Crohn's disease and rheumatoid arthritis. *Am J Gastroenterol* 99(12):2385-2392.
75. Mahadevan U, Kane S, Sandborn WJ *et al.* (2005) Intentional infliximab use during pregnancy for induction or maintenance of remission in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 21:733-738.





76. Rosner I, Haddad A, Boulman N *et al.* (2007) Pregnancy in rheumatology patients exposed to anti-tumour necrosis factor (TNF)- $\alpha$  therapy. *Rheumatol* 46:1508–1509.
77. Mahadevan U, Terdiman JP, Aron J *et al.* (2005) Infliximab and semen quality in men with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 11:395-399.
78. Förger F, Matthias T, Oppermann M *et al.* (2004): Infliximab in breast milk. *Lupus* 13:753.
79. Kane S, Ford J, Cohen R, Wagner C (2009) Absence of infliximab in infants and breast milk from nursing mothers receiving therapy for Crohn's disease before and after delivery. *J Clin Gastroenterol* 43(7):613-616.
80. NICE Guidelines (2002) Guidance for the use of etanercept and infliximab for the treatment of rheumatoid arthritis. *Technology Appraisal* n° 36.
81. Chambers CD, Johnson DL, Jones KL (2006) Pregnancy outcome in women exposed to adalimumab: the OTIS autoimmune diseases in pregnancy project. *Arthritis Rheum.*
82. Coburn LA, Wise PE, Schwarz DA (2006) The successful use of adalimumab to treat active Crohn's disease of an ileoanal pouch during pregnancy. *Dig Dis Sci* 51:2045–2047.
83. Mishkin DS, Van Deinse W, Becker WM, Farraye FA (2006) Successful use of adalimumab (Humira) for Crohn's disease in pregnancy. *Inflamm Bowel Dis* 12:827–828.
84. Johnson, DL *et al.* (2008) Pregnancy outcomes for women exposed to adalimumab: OTIS Autoimmune Diseases in Pregnancy Project. *Arthritis Rheum* 58(9 Suppl):Abstract 1388.
85. Vesga L, Terdiman JP, Mahadevan U (2005) Adalimumab use in pregnancy. *Gut* 54(6):890.



86. Ben-Horin S, Yavzori M, Katz L *et al.* (2010) Adalimumab level in breast milk of a nursing mother. *Clin Gastroenterol Hepatol* 8:475–6.
87. Martin PL, Oneda S, Treacy G (2007) Effects of an anti-TNF-alpha monoclonal antibody, administered throughout pregnancy and lactation, on the development of the macaque immune system. *Am J Reprod Immunol* 58(2):138–149.
88. C. Janneke van der Woude, Sanja Kolacek, Iris Dotan *et al.* for the European Crohn's Colitis Organisation (ECCO) (2010) European evidenced-based consensus on reproduction in inflammatory bowel disease. *Journal of Crohn's and Colitis* 4:493–510.
89. Oussalah A, Bigard MA, Peyrin-Biroulet L. Letter (2009) Certolizumab use in pregnancy. *Gut* 58:608.
90. Mahadevan U, Abreu M (2009) Certolizumab use in pregnancy: low levels detected in cord blood. *Gastroenterology* 136(3 Suppl 1):A146.
91. Nesbitt ABDSS, Foulkes R. (2006) Placental transfer and accumulation in milk of the anti-TNF antibody TN3 in rats: immunoglobulin G1 versus pegylated Fab. *Am J Gastroenterol* 119 Abstract.
92. Verstappen S, King Y, Watson K *et al.* (2011) Anti-TNF therapies and pregnancy: outcome of 130 pregnancies in the British Society for Rheumatology Biologics Register. BSRBR Control Centre Consortium, BSR Biologics Register. *Ann Rheum Dis* 70:823–826.
93. Clowse M (2010) The use of anti-TNF $\alpha$  medications for rheumatologic disease in pregnancy. *Int J Women's Health* 9(2):199–209.
94. Caprilli R *et al.* (2006) European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: special situations. *Gut* 55(Suppl 1):i36-i58.



95. Klink DT, van Elburg RM, Schreurs MW *et al.* (2008) Rituximab administration in third trimester of pregnancy suppresses neonatal B-cell development. *Clin Dev Immunol* 27:1363.
96. Ojeda-Urbe M, Gilliot C, Jung G *et al.* (2006) Administration of rituximab during the first trimester of pregnancy without consequences for the newborn. *J Perinatol* 26:252–5.
97. Herold M, Schnohr S, Bittrich H (2001) Efficacy and safety of a combined rituximab chemotherapy during pregnancy. *J Clin Oncol* 19:3439.
98. Kimby E, Sverrisdottir A, Elinder G (2004) Safety of rituximab therapy during the first trimester of pregnancy: a case history. *Europ J Haematol* 72:292–295.
99. Decker M, Rothermundt C, Hollander G *et al.* (2006) Rituximab plus CHOP for treatment of diffuse large B-cell lymphoma during second trimester of pregnancy. *Lancet Oncol* 7:693–694.
100. Friedrichs B *et al.* (2006) The effects of rituximab treatment during pregnancy on a neonate. *Haematologica* 91:1426–1427.
101. Scully M *et al.* (2006) Successful management of pregnancy in women with a history of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood Coagul. Fibrinolysis*, 17:459–463.
102. Chakravarty EF, Murray ER, Kelman A, Farmer P (2011) Pregnancy outcomes after maternal exposure to rituximab. *Blood* 117(5):1499-506.