

PERFIL DE SEGURANÇA FETAL DOS PRINCIPAIS GRUPOS FARMACOLÓGICOS UTILIZADOS NO TRATAMENTO DAS DOENÇAS REUMÁTICAS INFLAMATÓRIAS

Sandra Falcão,* Ana Filipa Mourão,* J. Bravo Pimentão,* Jaime C. Branco*

Resumo

A elevada prevalência das doenças reumáticas inflamatórias em doentes com idade reprodutiva, em que a terapêutica farmacológica pode ser exigida, associa-se ao risco acrescido para a sua exposição durante a concepção, gravidez e amamentação.

O início da terapêutica deve ser ponderado após a avaliação do risco/benefício materno-fetal, sendo reservado para o controlo de manifestações graves da doença materna.

O presente artigo tem como objectivo apresentar uma revisão da literatura sobre o perfil de segurança fetal dos principais fármacos utilizados no tratamento das doenças reumáticas inflamatórias, salientar a importância da monitorização da gravidez nas doentes com patologia reumática inflamatória e incentivar a investigação numa área em que muito continua por conhecer.

Palavras-chave: Gravidez; Fármacos; Segurança Fetal; Doenças Reumáticas.

Abstract

The high prevalence of inflammatory rheumatic diseases in women of childbearing age increases the risk of exposure to antirheumatic agents during conception, pregnancy and breast feeding.

The decision for pharmacological treatment initiation/maintenance should be the result between the severity of maternal disease and the risk/benefits with treatment.

The aim of this paper was to review recent literature about drug fetal safety profile, strength the importance of monitoring the pregnancy in pa-

tients with inflammatory rheumatic diseases and stress the need for further research in this area.

Keywords: Pregnancy; Pharmacological Treatment; Fetal Safety; Rheumatic Diseases.

Introdução

As doenças reumáticas inflamatórias ocorrem frequentemente em mulheres na idade reprodutiva, o que as coloca em risco de exposição a fármacos anti-reumáticos no momento da concepção, bem como durante a gravidez. Idealmente a gravidez deve ser programada, a doente deverá ser esclarecida quanto às condições de uma gravidez de risco e à importância do acompanhamento regular em consulta durante a gestação. A cooperação entre o reumatologista e o obstetra é essencial para o controlo da actividade da doença materna e para garantir o normal desenvolvimento fetal. No pós-parto esta articulação deverá abranger o pediatra.

Discutimos em seguida o perfil de segurança fetal de cada um dos grupos farmacológicos mais utilizados no tratamento das doenças reumáticas inflamatórias. Faremos igualmente referência às recomendações actuais da sua utilização na amamentação. Os fármacos serão apresentados segundo o grau de segurança fetal.

Maior grau de segurança fetal

A determinação do perfil de segurança fetal em humanos, na maioria das vezes, surge da avaliação retrospectiva de mães expostas ocasionalmente ao fármaco durante a gestação ou em situações clínicas graves, materna ou fetal, em que o tratamento é exigido para controlo da doença.

Os glicocorticóides, anti-inflamatórios não este-

*Serviço de Reumatologia, Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental, EPE (CHLO), Hospital Egas Moniz (HEM)

róides, anti-TNF α e a sulfassalazina são considerados como os fármacos com menor risco de utilização durante a gravidez. Fármacos como a hidroxicloroquina, colchicina, ciclosporina A e azatioprina, apesar de serem classificados como pertencentes à categoria C e D pela *Food and Drug Administration* (FDA) (Quadro I e II), serão incluídos neste grupo uma vez que nos vários anos de utilização a evidência não tem demonstrado aumento do risco fetal quando comparado com a população controlo.

Glicocorticóides

Os glicocorticóides são frequentemente utilizados no tratamento das doenças reumáticas inflamatórias. As suas propriedades anti-inflamatórias e imu-

nossupressoras conferem-lhe especial importância no tratamento de base de doenças como a artrite reumatóide, o lúpus eritematoso sistémico, as vasculites ou as miosites.¹

Relativamente ao perfil de segurança na gravidez são classificados como fármacos de categoria B pela FDA.²

Nas doses habitualmente utilizadas (5-10 mg/dia de prednisolona ou equivalente *per os*) são considerados fármacos seguros para a mãe e para o feto.³

A prednisolona é metabolizada por um enzima placentário, a β -11 desidrogenase, no seu metabolito inactivo, atingindo doses cerca de nove vezes inferiores no feto, comparativamente com as doses maternas. O mesmo não se verifica com outros

Quadro I. 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 demonstram risco Benefícios podem justificar possíveis riscos
X	Estudos animais, humanos, investigacionais e <i>pós-marketing</i> demonstraram claramente risco para o feto, sem importante benefício para o paciente

www.fda.org

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

Fármaco	Categoria FDA na gravidez	Amamentação
Glicocorticóides	B	Sim
AINÉs	B‡	Sim*
Colchicina	C	Não
Hidroxicloroquina	C	Sim
Metotrexato	X	Não
Leflunomida	X	Não
Sulfassalazina	B	Sim+
Azatioprina	D	Não
Ciclofosfamida	D	Não
Ciclosporina A	C	Não
Micofenolato mofetil	C	Não
Anti-TNF α	B	Não

‡ suspender às 32 semanas gestação; * casos descritos de icterícia e *kernicterus*; + precaução
Adaptado www.fda.org e Temprano KK *et al.* *Semin Arthritis and Rheum* 2005; 35 (2): 112-21

fármacos desta classe, como a dexametasona e betametasona, em que as doses fetais e maternas são equivalentes.³ Assim, em situações clínicas em que é exigido o tratamento materno, a prednisolona deve ser o fármaco de escolha, sendo a dexametasona e a betametasona remetidas para os casos de necessidade de tratamento fetal.

O uso de glicocorticóides em doses altas, 1-2 mg/Kg/dia de prednisolona ou equivalente, durante o primeiro trimestre da gravidez, está associado a aumento do risco de fendas palatinas.⁴ Em doses mais baixas, 5 a 10 mg/dia, os efeitos adversos descritos não diferem da população em geral, para o grupo em causa,⁵ ou seja, associa-se a elevação da pressão arterial, retenção de sódio, edemas, diabetes gestacional, ruptura prematura da membrana amniótica e osteoporose. Na terapêutica crónica as medidas preventivas, como a suplementação de cálcio e vitamina D, não devem ser esquecidas.⁶

A concentração de prednisolona no leite materno é baixa pelo que é considerada segura a sua utilização durante a amamentação.^{2,3} Alguns Autores recomendam que doentes que estejam medicadas com doses superiores a 20 mg/dia, amamentem 4 horas após a toma da medicação.⁴

Anti-inflamatórios não esteróides

Os anti-inflamatórios não esteróides (AINEs) são frequentemente utilizados na prática clínica diária pela sua eficácia anti-inflamatória, analgésica e antipirética.

O seu efeito farmacológico é exercido pela inibição directa da ciclooxigenase. Na artrite reumatóide e na osteoartrose estes fármacos têm um efeito benéfico comprovado pelo alívio doloroso e pela diminuição da rigidez.⁸ A sua eficácia também foi comprovada noutras patologias reumáticas, como: febre reumática, artrite idiopática juvenil, espondilite anquilosante, artropatia por deposição de cristais de monourato de sódio, lúpus eritematoso sistémico, síndrome de Reiter, artrite psoriásica e reumatismos periarticulares.

Os AINEs não selectivos são considerados fármacos de categoria B segundo a FDA, quando utilizados até às 32 semanas de gestação. A escassez de dados relativamente à utilização dos inibidores selectivos da Cox2 durante a gravidez remete-os para a categoria C.²

Os AINEs não selectivos não são teratogénicos, mas quando utilizados no final da gravidez podem estar associados a encerramento prematuro do

ductus arteriosus, hipertensão pulmonar fetal, aumento do risco de hemorragia fetal no período peri-parto, oligoamnios e inibição das contracções uterinas.⁴ Sempre que utilizados recomenda-se a sua suspensão 6-8 semanas antes do parto, idealmente às 32 semanas.⁸

A maioria dos AINEs estão aprovados na amamentação, mas podem estar associados a icterícia e *kernicterus*.^{2,8}

O uso de doses baixas de aspirina (80 mg/dia) não interfere com a agregação plaquetária fetal, função renal ou fluxo sanguíneo no *ductus arteriosus*.²

Sulfassalazina

A sulfassalazina é um fármaco modificador de doença aprovado pela FDA e recomendado pelo *American College of Rheumatology* no tratamento da artrite reumatóide e é eficaz na artrite psoriásica, nas espondiloartropatias e nas formas oligo e poliarticulares da artrite idiopática juvenil.⁹

A sulfassalazina é classificada pela FDA como fármaco de categoria B na gravidez.^{2,10} Na literatura não existe descrição de estudos controlados relativos à sua utilização na gravidez e amamentação. Contudo, estudos de reprodução em animais com doses seis vezes superiores à dose terapêutica, não evidenciaram anomalias fetais e, ao longo de mais de 30 anos de utilização em humanos, não foram descritos efeitos teratogénicos *major*.^{11,12} Mogadam e colaboradores foram responsáveis pela revisão retrospectiva de 186 grávidas com doença inflamatória intestinal tratadas com sulfassalazina durante a gestação, tendo concluído que a morbilidade e mortalidade fetal não diferiu da população controlo (mulheres com doença inflamatória intestinal não tratadas), bem como da população em geral.¹³

As concentrações deste fármaco no leite materno são muito reduzidas o que a torna um fármaco relativamente seguro durante a amamentação.²

Fármacos biológicos anti-factor de necrose tumoral α (anti-TNF α)

Os anti-TNF α são fármacos que foram desenvolvidos para bloquear componentes específicos da resposta inflamatória, identificados como essenciais no desencadear e na manutenção do processo patológico. No mercado estão disponíveis três agentes: o infliximab, etanercept e adalimumab. Estes fármacos foram aprovados para o tratamento da artrite reumatóide, artrite psoriásica, espondili-

te anquilosante, artrite idiopática juvenil, psoríase cutânea e doença inflamatória intestinal crónica. Contudo, a sua utilização noutras patologias, como a Granulomatose de Wegener, a doença de Still do adulto, a doença de Beçhet, a esclerose sistémica, a síndrome de Sjögren, a sarcoidose, o pioderma gangrenoso, a dermatomiosite e a polimiosite, tem-se mostrado promissora.¹⁴

Os anti-TNF α são classificados como fármacos de categoria B pela FDA. Estudos conduzidos em animais com anticorpos análogos inibidores selectivos da actividade TNF animal não revelaram toxicidade embrionária, fetal ou efeitos teratogénicos. A insuficiência de estudos controlados, relativamente à utilização em humanos durante a gravidez, obriga a precaução na sua prescrição.¹⁵⁻¹⁷

Roux, Katz, Vasiliauskas e colaboradores foram alguns dos Autores responsáveis pela descrição de um importante número de doentes (99) que foram expostos, previamente e durante a gravidez, a terapêutica anti-TNF- α . A evidência não tem demonstrado toxicidade fetal, teratogenicidade ou aumento de perdas fetais.¹⁸⁻²⁰

Mahadevan e colaboradores publicaram recentemente os resultados da primeira revisão, retrospectiva multicêntrica, de 10 doentes com doença de Crohn tratadas intencionalmente com infliximab durante a gravidez. Nesta casuística não foram identificadas malformações congénitas, bem como aumento do risco de complicações obstétricas comparativamente com a população norte-americana em geral.²¹

A avaliação da semi-vida do infliximab em recém-nascidos de mães expostas a este fármaco durante a gravidez, poderá vir a ser utilizado no sentido de tentar identificar o melhor momento para a infusão terapêutica materna. A detecção de níveis de infliximab clinicamente significativos em recém-nascidos de mães expostas a este fármaco durante a gravidez e a não identificação no leite materno permitiu uma melhor compreensão relativamente à forma de transferência materno-fetal do infliximab.²⁰ O conhecimento da forma de transferência materno-fetal do fármaco, da sua metabolização e tempo de eliminação pelo recém-nascido e dos efeitos a médio e longo termo da exposição fetal poderá trazer novas pistas de forma a minimizar a transferência de fármaco para o feto e, assim, diminuir os seus potenciais efeitos deletérios no recém-nascido.

Apesar dos dados recentes não evidenciarem anomalias fetais a curto/médio prazo, as implica-

ções a longo prazo permanecem desconhecidas. Investigação adicional será necessária no sentido de identificar os potenciais efeitos a longo prazo da exposição fetal a estes agentes terapêuticos antes da sua utilização com segurança.

Hidroxicloroquina

A hidroxicloroquina é um fármaco frequentemente utilizado, tanto em adultos como em crianças, no tratamento da artrite reumatóide, lúpus eritematoso sistémico, artrite periférica em doentes com espondilite anquilosante ou psoríase, osteoartrose erosiva e na artropatia por deposição de cristais de pirofosfato de cálcio.⁹

A hidroxicloroquina atravessa a placenta. Contudo, nos vários anos de utilização, nas doses recomendadas no tratamento das doenças reumáticas inflamatórias (6,5 mg/Kg/dia), não foram descritos efeitos adversos fetais atribuíveis à sua exposição.^{11,22} A FDA classifica-o como pertencente à categoria C.²

Nas doentes com lúpus eritematoso sistémico a interrupção deste fármaco 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.²³⁻²⁵ A grávida deve ser esclarecida dos benefícios da sua utilização, bem como encorajada a mantê-la durante a gravidez.

Na literatura encontram-se descritos mais de 250 filhos de mães expostas, durante a gravidez, a este fármaco não se tendo detectado alterações oftalmológicas, auditivas ou do desenvolvimento no período pós-parto atribuíveis à sua exposição.²⁶⁻²⁸

Os dados disponíveis relativamente à sua utilização durante a amamentação são mais escassos. Motta e colaboradores publicaram recentemente os resultados de um estudo prospectivo observacional que envolveu 40 filhos de mães expostas à hidroxicloroquina durante a gravidez. Não foram detectadas malformações congénitas, infecções neonatais, alterações visuais ou do desenvolvimento, incluindo no grupo de filhos amamentados (13 dos 40). A hidroxicloroquina é considerada um fármaco seguro durante a amamentação.²⁹

Colchicina

A colchicina é eficaz na prevenção das crises agudas e da amiloidose em doentes com febre mediterrânica familiar e no tratamento de outras patologias como a doença de Behçet, sarcoidose, tendinite calcificante, artropatia por deposição de cris-

tais de monourato de sódio e pirofosfato de cálcio, vasculite necrotizante cutânea e síndrome de Sweet.⁷

A colchicina atravessa a barreira placentária, é teratogénica em animais e está associada a maiores índices de infertilidade feminina e masculina.^{30,31} Apesar de ser um inibidor das mitoses, a evidência tem demonstrado que a sua utilização, durante a concepção e gravidez, não se encontra associada a aumento do risco de anomalias fetais, sendo considerado um fármaco relativamente seguro durante a gravidez.³² Contudo, a escassez de estudos nesta área faz com que algumas autoridades continuem a recomendar a realização de amniocentese de rotina, para determinação de cariótipo fetal, em mulheres expostas a este fármaco durante a gravidez.³³

A excreção de colchicina no leite materno desaconselha a sua utilização durante a amamentação.

Ciclosporina A

A ciclosporina A demonstrou eficácia no tratamento da artrite reumatóide, no controlo das lesões cutâneas e articulares psoriásicas, no tratamento do lúpus eritematoso sistémico e de outras doenças reumáticas inflamatórias, como na doença de Behçet, nas vasculites associadas a anticorpos anticitoplasma de neutrófilos e na síndrome de activação macrofágica associada à artrite idiopática juvenil.³⁵

Os vários anos de experiência com a utilização deste fármaco em doentes transplantadas, têm demonstrado vários casos de gravidezes bem sucedidas, apesar de descrições na literatura sobre o risco teórico de falência renal fetal secundária ao atraso de crescimento intra-uterino ou a nefrotoxicidade directa.^{36,37}

A FDA classifica este fármaco como pertencente à categoria C. Os estudos em animais, com doses 2 a 5 vezes a utilizada em humanos, evidenciaram efeito tóxico embrionário e fetal. Contudo, apesar da escassez de estudos controlados a longo tempo, não foram descritos efeitos deletérios fetais significativos em 119 filhos de mães expostas à ciclosporina A durante a gestação.³⁸

A ponderação da utilização deste imunossupressor, bem como de outros anteriormente descritos, deve passar pela avaliação criteriosa da gravidade da situação clínica, da necessidade da imunossupressão e da razão risco/benefício com a sua utilização.³⁹

A excreção de ciclosporina A no leite materno

contra-indica a sua utilização durante a amamentação.³⁸

Azatioprina

A azatioprina é um agente imunossupressor utilizado na prevenção da rejeição de transplantes, no tratamento de neoplasias e de várias doenças reumáticas inflamatórias, como o lúpus eritematoso sistémico, a doença de Behçet, as miosites, as vasculites e a artrite reumatóide.³⁵

A azatioprina é considerada um fármaco de categoria D pela FDA.⁴⁰ Estudos em modelos animais revelaram risco teratogénico. Contudo, até à data não existem dados clínicos que suportem os mesmos efeitos em humanos. Atraso de crescimento intra-uterino, neutropenia e linfopenia neonatal, hipogamaglobulinemia e infecções a citomegalovirus e a gram negativos, foram alguns dos efeitos descritos no período neonatal de filhos de mães expostas à azatioprina durante a gravidez. No sentido de reduzir alguns dos efeitos descritos, em 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.²

Langagergaard e colaboradores, no sentido de contribuir para o melhor esclarecimento dos efeitos fetais da exposição da azatioprina durante o período gestacional, foram responsáveis pelo estudo de coorte que envolveu 76 gravidezes em 69 mulheres dinamarquesas. Os Autores concluíram que os efeitos adversos fetais registados (parto pré-termo, baixo peso à nascença e anomalias congénitas) não foram estatisticamente significativos quando ajustados para a doença materna de base.⁴¹

Algumas das razões apontadas para a relativa segurança na utilização da azatioprina durante a gravidez relacionam-se com a barreira placentária para este fármaco e seus metabolitos e à ausência do enzima inosinato pirofosforilase no fígado fetal necessário para a conversão nos seus metabolitos activos.^{2,42}

A excreção, embora que em doses baixas, no leite materno desaconselha a sua utilização durante a amamentação.⁴⁰

Menor grau de segurança fetal

Neste grupo serão incluídos os fármacos em que a evidência tem demonstrado menor perfil de segu-

rança fetal e/ou que são classificados pela FDA como tal.

Ciclofosfamida

A ciclofosfamida é o fármaco de escolha para a maioria dos doentes com vasculite sistémica necrotizante ou síndrome de Goodpasture, para doentes com lúpus eritematoso sistémico e para alguns doentes com doença do interstício pulmonar ou doença inflamatória do olho associada a doença reumática inflamatória.³⁵

Relativamente à sua utilização durante a gravidez a FDA classifica-a como pertencente à categoria D.⁴³

Este fármaco interfere com a ovulogénese 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.²

Apesar de ser classificado pela FDA como pertencente à mesma categoria que a azatioprina, 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, como por exemplo defeitos cranio-faciais, hipoplasia dos membros e oligodactilia.⁴⁴

A excreção da ciclofosfamida no leite materno e os seus potenciais efeitos adversos (risco aumentado de infecções e neoplasias) contra-indica a sua utilização durante a amamentação.⁴³

Metotrexato

O metotrexato é um fármaco de extrema importância na abordagem terapêutica contemporânea das doenças reumáticas. É considerado o fármaco modificador de doença de primeira linha no tratamento da artrite reumatóide, bem como de outras doenças reumáticas inflamatórias.⁴⁵

O metotrexato está contra-indicado na gravidez e na amamentação.⁴⁶ Várias malformações foram descritas em fetos de mães expostas ao metotrexato durante a gravidez. Os defeitos do tubo neural, como a anencefalia, meningomielopatia e a hidrocefalia, são alguns destes exemplos.⁴

As directrizes internacionais recomendam o uso de contracepção aquando da sua utilização e a descontinuação do fármaco 4 meses antes da concepção, bem como a manutenção de suplementos de ácido fólico antes e durante a gravidez.²

Leflunomida

A leflunomida é um fármaco modificador de doença aprovado para o tratamento da artrite reumatóide.⁴⁵ Estudos não controlados demonstraram a sua eficácia no lúpus eritematoso sistémico, na psoríase e na artrite psoriásica.^{47,48}

A eliminação sistémica da leflunomida é muito longa podendo atingir os 18 meses. A FDA classifica-o como pertencente à categoria X.⁴⁹

As recomendações actuais contra-indicam a sua utilização em grávidas e em mulheres na idade fértil que não estejam sob contracepção eficaz. Previamente ao início da terapêutica deve ser realizado um teste de gravidez e a contracepção deve ser mantida durante a terapêutica.²

A gravidez deverá ser sempre programada. Após interrupção do fármaco o doente deve fazer colestiramina (8 gramas três vezes por dia), durante 11 dias. A concepção poderá ocorrer após dois doseamentos seriados, com 14 dias de intervalo, inferiores a 0,02mg/l e, idealmente, após três ciclos menstruais. A leflunomida está igualmente contra-indicada na amamentação.⁴⁹

Micofenolato mofetil

O micofenolato mofetil foi inicialmente utilizado na protecção contra a rejeição aguda de transplantes. Mais recentemente, a sua utilização foi alargada, com sucesso, ao tratamento da miastenia *gravis*, penfigo *vulgaris* e bulhoso, epidermólise bulhosa adquirida, psoríase, miopatias inflamatórias, vasculites e lúpus eritematoso sistémico.⁵¹⁻⁵⁵ No tratamento do lúpus eritematoso sistémico a maior experiência de utilização restringe-se aos casos de glomerulonefrite proliferativa focal e difusa (classe III e IV da World Health Organization), uma vez que a maioria dos ensaios clínicos controlados, que comprovaram a sua eficácia, foram efectuados neste grupo de doentes.^{56,57} Estudos não controlados têm demonstrado resultados favoráveis no tratamento de lesões cutâneas refractárias e hematológicas graves em doentes com lúpus eritematoso sistémico.⁵⁸

A exposição ao micofenolato mofetil durante a gestação foi associada a perdas fetais, malformações cranio-faciais, como agenesia do corpo caloso e dismorfias faciais, malformações dos membros e do ouvido e manifestações hematológicas graves.⁵⁹⁻⁶¹

Actualmente, apesar de ser classificado pela FDA como fármaco da categoria C, não existe evidência de utilização segura na gravidez e ama-

mentação.³⁹ As recomendações internacionais aconselham o uso de contraceção até pelo menos 6 semanas após a suspensão deste fármaco.⁶²

Anakinra

O anakinra é um inibidor da actividade da IL-1 e tem sido utilizado com sucesso no tratamento da artrite reumatóide.¹⁴

Os estudos sobre a segurança da utilização na gravidez efectuados em animais (ratos e coelhos) não demonstraram qualquer toxicidade fetal. Contudo, não existem dados controlados em humanos. A escassez de evidência de utilização segura obriga a prescrição criteriosa somente em situações clínicas graves em que a imunossupressão é exigida.^{2,14}

Rituximab

O rituximab é um anticorpo monoclonal quimérico anti-CD20, utilizado no tratamento de linfomas indolentes refractários à terapêutica ou de linfomas recidivantes e no tratamento da artrite reumatóide refractária aos anti-TNF α .⁶³ No linfoma não-Hodgkin a sua indicação é alargada ao tratamento inicial, bem como ao de manutenção.⁶⁴ O rituximab tem sido utilizado com sucesso no tratamento de outras situações não neoplásicas. A anemia hemolítica auto-imune, trombocitopénia idiopática, miastenia *gravis*, polineuropatias e lúpus eritematoso sistémico, são alguns dos exemplos.^{65,66}

Na literatura estão descritos casos de linfopenia transitória neonatal em filhos de mães expostas ao rituximab durante a gravidez.⁶⁷ 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.

Conclusões

O início ou manutenção da terapêutica anti-reumática durante a gravidez e amamentação deve resultar da ponderação do binómio risco-benefício materno-fetal. A doença de base e as suas manifestações surgem como o factor determinante para o início de terapêutica, no sentido de controlar a actividade da doença materna e assegurar o bom termo da gravidez. Durante o primeiro trimestre de gestação devem ser evitadas as altas doses de corticóides e os AINEs, quando utilizados, devem ser

suspensos às 32 semanas. Entre os agentes modificadores de doença reumática a sulfassalazina, hidroxiquina, colchicina, azatioprina e ciclosporina A surgem como os fármacos com maior perfil de segurança. A suspensão prévia de medicamentos como o metotrexato, leflunomida e micofenolato mofetil, é aconselhada antes da concepção. Até à data não existem dados suficientes que suportem a utilização com segurança de todas as terapêuticas biológicas. Investigação subsequente deve ser desenvolvida no sentido de avaliar o perfil de segurança dos vários grupos farmacológicos utilizados no tratamento das doenças reumáticas inflamatórias de forma a diminuir a morbidade e mortalidade materno-fetal.

Correspondência para

Sandra Falcão – Serviço de Reumatologia
Rua da Junqueira nº 126
Hospital Egas Moniz
1349-019 Lisboa
Tlm: 914269750
E-mail: sfalcao76@gmail.com

Referências

1. Moreland LW, O'Dell Jr. Glucocorticoids and rheumatoid arthritis: back to the future? *Arthritis Rheum* 2002; 46: 2553-2563.
2. Temprano KK, Bandlamudi R, Moore TL. Antirheumatic drugs in pregnancy and lactation. *Semin Arthritis and Rheum* 2005; 35: 112-121
3. Jacobs J and Biljsma J. Glucocorticoid Therapy. In: Edward D. Harrys, Jr et al. *Kelleys' s Textbook of Rheumatology*. Philadelphia: Elsevier, 2005: 859-876
4. Ostensen M. Disease specific problems related to drug therapy in pregnancy. *Lupus* 2004; 13: 746-750
5. Danesi R., Del Tacca M. Teratogenesis and immunosuppressive treatment. *Transplant Proc* 2004; 36: 705-707
6. Recommendations for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis 2001 update. *Arthritis Rheum* 2001; 44: 1496-1503.
7. Leslie J. Crofford. Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs. In: Edward D. Harrys, Jr et al. *Kelleys' s Textbook of Rheumatology*. Philadelphia: Elsevier, 2005: 839-858.
8. Hyman Tannenbaum, Claire Bombardier, Paul Davis, Anthony S. Russell. Third Canadian Consensus Group. An Evidence-based approach to prescribing Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs. Third Canadian Consensus Conference. *J Rheum* 2006; 33: 140-157.
9. Gordon D, Klinkhoff A. Second Line Agents. In: Edward D. Harrys, Jr et al. *Kelleys' s Textbook of Rheumatology*. Philadelphia: Elsevier, 2005: 877-899.
10. <http://www.fda.gov/cder/ogd/rld/07073s110.pdf>, acedido a 24.05.2007

11. Vroom F, de Walle HE, van de Laar MA, Brouwers JR, de Jing-van den Berg LT. Diseases-modifying antirheumatic drugs in pregnancy: current status and implications for the future. *Drug Saf* 2006; 29: 845-863.
12. Norgard B, Pedersen L, Christensen LA, Sorensen HT. Therapeutic drug use in women with Crohn's disease and birth outcomes: a Danish nationwide cohort study. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 1406-1413.
13. Mogadam M, Dobbins WO, Korelitz BI, Ahmed SW. Pregnancy in inflammatory bowel disease: effect of sulfasalazine and corticosteroids on fetal outcome. *Gastroenterology* 1981; 80: 72-76
14. Tutuncu Z and Kavanaugh A. Anticytokine Therapies. In: Edward D. Harrys, Jr et al. *Kelleys's Textbook of Rheumatology*. Philadelphia: Elsevier, 2005: 940-950
15. <http://www.fda.gov/medwatch/SAFETY/1999/enbrelpre.htm>, acedido a 20.05.2007
16. <http://www.fda.gov/cder/foi/label/2000/inflcan1109916.pdf>, acedido a 20.05.2007
17. <http://www.fda.gov/cder/foi/label/2002/adalabb123102LB.htm>, acedido a 20.05.2007
18. Roux CH, Brocq O, Breuil V, Albert C, Euller-Ziegler L. Pregnancy in rheumatology patients exposed to anti-tumor necrosis factor (TNF)- α therapy. *Rheumatology advance access published December 7, 2006*; 1 of 4
19. Katz JA, Antoni C, Keenan F, Smith D, Jacobs S, Lichtenstein G. Outcome of pregnancy in women receiving infliximab for the treatment of Crohn's disease and rheumatoid arthritis. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 2385-2392
20. Vasiliauskas EA, Church J, Silverman N, Barry M, Targan S, Dubinsky M. Case report: evidence for transplacental transfer of maternally administered infliximab to the newborn. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4: 1255-1258
21. Mahadevan U, Kane S, Sandborn W, Cohen R, Hanson K, Terdiman J, Binion D. Intentional infliximab use during pregnancy for induction or maintenance of remission in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 21: 733-738
22. Khamashta MA. Systemic lupus erythematosus and pregnancy. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2006; 20: 685-694
23. Parke A, West B. Hydroxychloroquine in pregnant patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1996; 23: 1715-1718
24. Clowse ME, Magder L, Witter F, Petri M. Hydroxychloroquine in lupus pregnancy. *Arthritis and Rheum* 2006; 54: 3640-3647
25. Costedoat-Chalumeau N, Amoura Z, Le Thi Huong D, Wechsler B, Piette JC. Pleading to maintain hydroxychloroquine throughout Lupus pregnancies. *Rer Med Interne* 2005; 26: 467-469
26. Costedoat-Chalumeau N, Amoura Z, Duhaut P et al. Safety of hydroxychloroquine in pregnant patients with connective tissue diseases: a study of one hundred thirty-three cases compared with a control group. *Arthritis Rheum* 2004; 47: 3207-3211
27. Klinger G, Morad Y, Westall CA et al. Ocular toxicity and antenatal exposure to chloroquine or hydroxychloroquine for rheumatic diseases. *Lancet* 2001; 358 (9284): 813-814
28. Costedoat-Chalumeau, Amoura Z, Huong DL, Lechat P, Piette JC. Safety of hydroxychloroquine in pregnant patients with connective tissue diseases. Review of the literature. *Autoimmun Rer* 2005; 4: 111-115
29. Motta M, Tincani A, Faden D et al. Follow-up of infants exposed to hydroxychloroquine given to mothers during pregnancy and lactation. *J Perinatol* 2005; 25: 86-89
30. Ben-Chetrit E, Levy M. Reproductive system in familial Mediterranean fever: an overview. *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 916-919
31. Ben-Chetrit E, Berkun Y, Ben-Chetrit A. The outcome of pregnancy in the wives of men with familial Mediterranean fever treated with colchicine. *Semin Arthritis Rheum* 2004; 34: 549-552
32. Livneh A, Langevitz P, Zemer D et al. The changing face of familial Mediterranean fever. *Semin Arthritis Rheum* 1996; 26: 612-627
33. Berkenstadt M, Weisz B, Cuckle H, Di-Castro M, Guetta E, Barkai G. Chromosomal abnormalities and birth defects among couples with colchicine treated familial Mediterranean fever. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 193: 1513-1516
34. <http://www.fda.gov/cder/foi/arda/pre96/84321.pdf>, acedido a 20.05.2007
35. Stein M. Immunoregulatory Drugs. In: Edward D. Harrys, Jr et al. *Kelleys's Textbook of Rheumatology*. Philadelphia: Elsevier, 2005: 920-939
36. Cochat P, Decramer S, Robert-Gnansia E, Dubourg L, Audra P. Renal outcome of children exposed to cyclosporine in utero. *Transplant Proc* 2004; 36 (suppl 2): 208S-210S
37. Armenti VT, Radomshi JS, Moritz MJ, McGrory CH, Coscia LA. Report from the National Transplantation Pregnancy Registry (NTPR): outcomes of pregnancy after transplantation. *Clin Transpl* 1997; 101-112
38. <http://www.fda.gov/cder/foi/label/2004/505735027.pdf>, acedido a 20.05.2007
39. Christopher V, Al-Chalabi T, Richardson P et al. Pregnancy outcome after liver transplantation: a single-center experience of 71 pregnancies in 45 recipients. *Liver Transpl* 2006; 12: 1138-1143
40. <http://www.fda.gov/cder/foi/label/2005016324s030.pdf>, acedido a 20.05.2007
41. Langagergaard V, Pedersen V, Gislum M, Norgard B, Sorensen HT. Birth outcome in women treated with azathioprine or mercaptopurine during pregnancy: a Danish nationwide cohort study. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 25: 73-81
42. de Boer NK, Jarbandhan SV, de Graaf P, Mulder CJ, van Elburg RM, van Bodegraven AA. Azathioprine use during pregnancy: unexpected intrauterine exposure to metabolites. *Am J Gastroenterol* 2006; 101:1390-1392
43. <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/oncto>

- olds/labels.cfm, acessado a 25.05.2007
44. Clowse ME, Magder L, Petri M. Cyclophosphamide for lupus during pregnancy. *Lupus* 2005; 14 : 593-597
 45. O'Dell J. Methotrexate, Leflunomide, and Combination Therapies. In: Edward D. Harrys, Jr et al. *Kelley's Textbook of Rheumatology*. Philadelphia: Elsevier, 2005: 900-919
 46. Petri M. Immunossuppressive drug use in pregnancy. *Autoimmunity* 2003; 36 : 51-56
 47. Taurog J. The spondyloarthritides. In: Braunwald E, et al. *Harrison's Rheumatology*. New York: McGraw Hill, 2006: 139-155
 48. Hahn B. Systemic Lupus Erythematosus. In: Braunwald E, et al. *Harrison's Rheumatology*. New York: McGraw Hill, 2006: 69-83
 49. <http://www.fda.gov/cder/consumerinfo/druginfo/Arava.HTM>, acessado a 22.05.2007
 50. Ciafaloni E. Mycophenolate mofetil and myasthenia gravis. *Lupus*. 2005; 14: s46-s49
 51. Vermersch P. Mycophenolate mofetil and neurological diseases. *Lupus*. 2005; 14: s42-s45
 52. Zierhut M. MMF and eye disease. *Lupus* 2005; 14: s50-s54
 53. Karim MY and Abbs IC. Mycophenolate mofetil in nonlupus glomerulonephropathy. *Lupus* 2005; 14: s39-s41
 54. D'Cruz DP. Mycophenolate mofetil in systemic vasculitis. *Lupus* 2005; 14: s55-s57
 55. Hartmann M and Enk A. Mycophenolate mofetil and skin diseases. *Lupus* 14: s58-s63
 56. Ginzler EM and Aranow C. Mycophenolate mofetil in lupus nephritis. *Lupus* 2005; 14: 59-64
 57. Contreras G, Tozman E, Nahar N, Metz D. Maintenance therapies for proliferative lupus nephritis: mycophenolate mofetil, azathioprine and intravenous cyclophosphamide. *Lupus* 2005; 14: 33-38
 58. Pisoni CN, Karim Y, Cuadrado MJ. Mycophenolate mofetil and lupus erythematosus: an overview. *Lupus* 2005; 14: 9-11
 59. Le Ray C, Coulomb A, Elefant E, Frydman R, Audibert F. Mycophenolate mofetil in pregnancy after renal transplantation: a case of major fetal malformations. *Obstet Gynecol* 2004; 103: 1091-1094
 60. Sifontis NM, Coscia LA, Constantinescu S, Lavelanet AF, Moritz MJ, Armenti VT. Pregnancy outcomes in solid organ transplant recipients with exposure to mycophenolate mofetil. *Transplantation* 2006; 82 : 1698-1702
 61. Tjeertes IF, Bastiaans DE, van Ganzewinkel CJ, Zegers SH. Neonatal anemia and hydrops fetalis after maternal mycophenolate mofetil use. *J Perinatol* 2007; 27: 62-64
 62. Ioannou and Isemberg. Current concepts for the management of SLE in adults: a therapeutic challenge. *Postgrad Med J* 2002; 79: 599-606
 63. Grillo-Lopez AJ, Hedrick E, Rashford M, Benyunes M. Rituximab: ongoing and future clinical development. *Semin Oncol* 2002; 29 (1 suppl 2): 105-112
 64. Pettengell R, Linch D, haemato-Oncology Task Force of the British Committee for standards in Haematology. Position paper on the therapeutic use of rituximab in CD20-positive diffuse large B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *Br J Haematol* 2003; 121: 44-48
 65. Keystone E, Strand V. Emerging Therapies in Rheumatoid Arthritis. In: Edward D. Harrys, Jr et al. *Kelley's Textbook of Rheumatology*. Philadelphia: Elsevier, 2005: 951-960
 66. Panayi GS, Hainsworth JD, Looney RJ, Keystone EC. Panel discussion on B cells and rituximab: mechanistic aspects, efficacy and safety in rheumatoid arthritis and non-Hodgkin's lymphoma. *Rheumatology (Oxford)*. 2005; 44 suppl 2: ii18-ii20
 67. Friedrichs B, Tiemann M, Salwender H, Verpoort K, Wenger MK, Schmitz N. The effects of rituximab treatment during pregnancy on a neonate. *Haematologica* 2006; 91: 1426-1427

XIV Congresso Português de Reumatologia

Vilamoura, 02-06 de Abril de 2008

Data limite para envio de resumos: 15 de Janeiro de 2008