

**Gravidez e Artrite Reumatóide.**

Este artigo foca-se na caracterização da artrite reumatóide em mulheres grávidas, considerando as mudanças hormonais e imunológicas decorrentes da gravidez e sua influência na apresentação clínica da artrite reumatóide, destacando, sobretudo, medidas terapêuticas disponíveis para condução desta patologia durante a gravidez.

**Fármaco em estudo:** sulfassalazina

**Original:** *Pregnancy and rheumatoid arthritis*

**Autoria:** Vishal R. Tandon; Sudhaa Sharma; Anil Mahajan; Vijay Khajuria; Ajay Kumar, *Indian J Med Sci*, Vol. 60, No. 8, August 2006

**Resumo**

A maioria das pacientes com artrite reumatóide (AR) pode apresentar remissão sem necessidade de fármacos modificadores de doença tão logo engravide. Mas outras pacientes que permanecem com a doença requerem tratamento. Deve-se considerar, ainda, o efeito teratogênico inerente a alguns fármacos antes de se instituir terapêutica para AR em mulheres grávidas.

São fatores que podem ser responsáveis por toxicidade fetal na terapêutica para AR:

1. Em relação aos fármacos:
  - a. Falta de experiência quanto ao tratamento de AR em mulheres grávidas
  - b. Intervalo terapêutico estreito
  - c. Resposta farmacocinética imprevisível
  - d. Eliminação prolongada e imprevisível de fármacos como leflunomida
  - e. Ampla distribuição tecidual de alguns fármacos, com retenção corporal, como hidroxiquina.
2. Fatores fetais
  - a. Ausência de metabolismo nas primeiras 10 semanas
  - b. Algumas deficiências enzimáticas
  - c. Excreção fetal ineficiente
  - d. Estágio do desenvolvimento
3. Fatores placentários
  - a. Barreira placentária incompleta
  - b. Metabolismo pela placenta
4. Fatores maternos
  - a. Condição da doença e terapia

- b. Dose, duração e frequência do fármaco
- c. Período da gestação
- d. Capacidade farmacocinética

Fármacos comumente utilizados na AR e sua condição frente à gravidez:

Aspirina

Em altas doses deve ser evitada em todos os estágios da gravidez, sobretudo no último trimestre, já que pode inibir a contratilidade uterina, prolongando o trabalho de parto. Determina fechamento prematuro do ducto arterioso, kernicterus, hemorragia e complicações renovasculares.

Em baixas doses ( $\leq 80$  mg/dia) parece ser segura ao longo da gravidez sem evidência de malformação fetal, problemas de coagulação ou fechamento prematuro do ducto. Ao contrário, pode beneficiar pacientes em risco para hipertensão induzida pela gravidez e pré-eclâmpsia.

Inibidores não seletivos da COX

Podem ser usados no primeiro e segundo trimestres da gravidez caso necessários para controle da doença materna. Paracetamol pode ser considerado como um analgésico seguro. Não há registros conclusivos de malformação fetal com o uso de AINHs. Devem ser cessados no último trimestre de gravidez devido aos riscos associados como fechamento prematuro do ducto arterioso, hipertensão pulmonar, função renal prejudicada e oligohidrânio.

### Inibidores seletivos da COX-2

Teoricamente o efeito dos inibidores seletivos da COX-2 na duração do trabalho de parto e na coagulação deve ser menor, enquanto o efeito na vasculatura fetal e na função renal devido ao seu mecanismo deve ser igual. Entretanto, há falta de informações destes fármacos, devendo ser evitados o máximo possível.

### Corticosteróides

São geralmente considerados seguros na gravidez. Baixa dose de prednisona é o fármaco preferido e é considerado seguro para a mãe e para o feto visto metabolismo placentário pela hidroxilase 11-beta limitar a exposição do feto ao fármaco ativo. Entretanto, doses altas (1 a 2 mg/Kg/dia) devem ser evitadas durante o primeiro trimestre devido ao risco associado de fissura labiopalatal. Altas doses podem causar prematuridade e retardo do crescimento intra-uterino no final da gravidez. Ao contrário, dexametasona e betametasona são esteróides fluorados com metabolismo placentário menor. Podem determinar efeitos inibitórios no crescimento físico e alterações a longo-prazo na fisiologia endócrina, imune e neural, devendo, portanto, ser evitados.

### Hidroxicloroquina (HCQ)

Doses de 200-400 mg/dia não parecem determinar efeitos colaterais na criança. É por isso preferido como agente modificador de doença durante a gravidez junto a sulfassalazina. Devido a sua longa meia-vida e ao depósito tecidual extenso de fármacos antimaláricos, a descontinuidade da terapia no momento da concepção ou gravidez não previne a exposição fetal. Embora a passagem transplacentária de HCQ tenha sido demonstrada, não há evidências suportando malefícios ao feto. Em pacientes com AR a decisão para continuar ou descontinuar fármacos antimaláricos na gravidez deve ser individualizada, levando em consideração a remissão natural na gravidez e exacerbação da doença no pós-parto.

### Sulfassalazina

Considerada segura na gravidez, não interfere com a concepção. Pode ser utilizada antes e durante todas as fases da gravidez.

### Ouro

Na prática atual é prescrito para poucos pacientes. Seu uso na gravidez só se justifica se os benefícios foram maiores que os riscos.

### D-Penicilamina

Somente usado se os benefícios foram maiores que os riscos. Se uma paciente estiver em uso deste fármaco e engravidar, o mesmo deverá ser suspenso em decorrência dos riscos de deformidades congênitas graves, porém a interrupção da gravidez não está indicada.

### Metotrexato

Devido aos seus efeitos teratogênicos está contra-indicado na gravidez. Defeitos craniofaciais, anencefalia, hidrocefalia, defeitos em membros e taxas maiores de aborto têm sido registrados após uso de metotrexato em altas doses. O final do primeiro trimestre parece ser o período crítico para estes efeitos teratogênicos. Visto terem seus metabólitos ativos meia-vidas longas, deve-se descontinuar o uso de metotrexato 4 a 6 meses antes da concepção, mantendo-se tratamento com ácido fólico. Indica-se contracepção rígida para pacientes em uso de metotrexato.

### Azatioprina

Poderá ser usada se os benefícios ultrapassarem os riscos. Nas poucas mulheres em uso desta medicação após transplante renal e que completaram suas gravidezes não houve registros de aumento das anormalidades fetais. Mulheres com AR grave, de difícil controle, podem usar azatioprina durante a gravidez. Nenhuma anomalia fetal foi registrada até o momento com doses de até 2 mg/Kg/dia.

### Ciclofosfamida

Recomenda-se sua suspensão pelo menos 3 meses antes da concepção. Fissuras faciais, defeitos em membros e dimorfismo craniofacial têm sido registrados com o uso deste fármaco no primeiro trimestre, enquanto, mielotoxicidade e retardo do crescimento têm sido vistos com uso no final da gravidez.

### Ciclosporina

Bem estudado, este fármaco pode ser utilizado ao longo da gravidez. Doses de 2 a 3.5 mg/Kg/dia não aumentam o risco de prematuridade ou baixo peso ao nascer.

### Leflunomida

É uma novo e efetivo fármaco modificador de doença na AR. Estudos animais mostram uma taxa maior de malformações e morte fetal em várias espécies, mas não há informações acerca

dos resultados em humanos. Desde que o fármaco apresenta meia-vida prolongada e eliminação imprevisível, deve-se cessá-la durante a gravidez. Como pode permanecer por períodos tão longos quanto 2 anos, recomenda-se uso de colestiramina (8g 3x/dia, por 11 dias) e testes para níveis plasmáticos do fármaco em 2 ocasiões distintas após cessar o mesmo. Sem um 'wash out' os níveis permanecerão elevados por até 2 anos. Assim, mulheres que desejam conceber deverão cessar o fármaco dois anos antes de engravidarem, no caso de não serem disponíveis testes de monitorização do fármaco ou colestiramina. De outra forma faz-se fundamental medidas contraceptivas.

#### Infliximabe

Estudos de farmacovigilância não têm mostrado que as taxas de nascidos vivos normais, abortos e términos terapêuticos sejam diferentes das taxas verificadas na população normal. Deve-se enfatizar que o fármaco não cruza a barreira placentária durante as primeiras 10 semanas de gestação, ao menos em roedores. Há poucas informações que permitam aconselhar permanência ou início da terapia anti-TNF caso a paciente engravide. Muitos estudos são ainda necessários para determinar a segurança do infliximabe durante a gravidez. Assim, bloqueadores do fator de necrose geralmente deverão ser cessados caso se descubra a paciente gestante.

#### Etanercepte

Não há informações a respeito do impacto deste fármaco na função reprodutora humana. Recentemente, notificou-se uma gravidez normal com parto de criança saudável após uso crônico (> 1 ano) de terapia com inibidor TNF-alfa para AR. Assim, estudos são necessários para determinar a segurança deste fármaco na gravidez, devendo ser cessado com a gestação.

#### Agentes bloqueadores IL-1

Sua segurança é desconhecida e não estabelecida na gravidez. Não há informações para desaconselhar a descontinuidade de anacinra se a paciente engravidar.

#### Contracepção

Contraceptivos orais combinados são uma escolha lógica visto sua efetividade e a possibilidade de determinarem melhora da AR, embora haja registros contrários a isto, sugerindo que os hormônios sexuais femininos ou contraceptivos orais não melhoram o curso da AR. De fato, todos os métodos reversíveis de contracepção são apropriados, exceto dispositivos intra-uterinos que não devem ser utilizados por mulheres em terapia imunossupressora.

### Exemplificações de Fórmulas

#### 01. Sulfassalazina - cápsulas

Sulfassalazina ..... 500 mg  
Excipientes qsp .....1 cápsula

M.....cápsulas.  
Posologia: inicialmente 1 a 4 cápsulas ao dia ou a critério médico.

*A formulação contida neste artigo é apresentada como exemplificações, podendo ser modificadas a critério médico.*