

Segurança do uso de Medicamentos Biológicos para o tratamento de Artrite Reumatoide durante a gestação

Paôlla Nayme Martins Morais Nicolau¹; Deise Elen Oliveira dos Santos Reis¹; Edson Veloso Vieira Neto¹; Iago José da Silva Alves¹; Jéssica de Castro Oliveira¹; Yara de Paula Duarte Lacerda².

1. Discente do curso de Medicina do Centro Universitário UniEVANGÉLICA.

2. Docente curso de Medicina do Centro Universitário UniEVANGÉLICA.

RESUMO: A Artrite Reumatoide é uma doença sistêmica crônica e autoimune que acomete aproximadamente 0,5 a 1% da população geral e afeta mais mulheres do que homens, sendo diagnosticada principalmente em mulheres em idade fértil. O estudo tem como objetivo avaliar a segurança da administração, durante a gestação, dos Medicamentos Modificadores do Curso da Doença Biológicos da classe anti-TNF aprovados no Brasil para o tratamento de Artrite Reumatoide, enfatizando o desfecho materno-fetal. A busca literária foi realizada por meio de 16 artigos, sendo 15 originais e 1 revisão, publicados entre 2011 e 2020, obtidos via PubMed Central, Wiley Online Library e British Medical Journal com o uso dos Descritores em Ciências da Saúde e booleanos: “Infliximab and pregnancy”, “Certolizumab and pregnancy”, “Anti-TNF and pregnancy”, “adverse events and Anti-TNF and rheumatoid arthritis”, “arthritis and teratogenesis”, “rheumatoid arthritis and pregnancy treatment”. Também foram considerados os pareceres do Ministério da Saúde, da Sociedade Brasileira de Reumatologia, do American College of Obstetricians and Gynecologists e da Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Os estudos mostraram que os potenciais riscos dos medicamentos estudados tem estreita relação com o período gestacional e com o transporte transplacentário. Nesse sentido, os resultados foram elencados nas seguintes categorias: riscos associados ao trimestre de exposição, relação com o transporte transplacentário, desfecho do parto, ocorrência de infecções puerperais e neonatais e malformações congênitas. Os estudos revisados neste trabalho não demonstraram aumento do risco de malformações congênitas, de infecções neonatais e puerperais, de parto prematuro e do risco de baixo peso ao nascer. O planejamento e a decisão compartilhada a respeito do tratamento nesse período é fundamental para segurança materno-fetal durante e após a gestação.

Palavras-chave:

Gestação. Artrite Reumatoide. Segurança do Paciente. Medicamentos Biológicos. Teratogênese.

INTRODUÇÃO

A Artrite Reumatoide (AR) é uma doença sistêmica crônica, de origem autoimune que acomete aproximadamente 0,5 a 1% da população geral. Afeta mais mulheres do que homens, em uma proporção de 3 indivíduos do sexo feminino para 1 do sexo masculino. A faixa etária mais acometida está entre 30 a 50 anos de idade (GOELDNER et al., 2011).

Por acometer mulheres em idade fértil, o número crescente de gestações em mulheres com diagnóstico de AR gerou a necessidade de estudos a respeito do impacto da gestação na doença e vice-versa, assim como sobre o efeito das terapias utilizadas no desfecho gestacional (BAZZANI et al., 2015).

Embora algumas pesquisas demonstrem a melhora espontânea na atividade da doença durante a gravidez, cerca de 50% das mulheres não conseguem parar o tratamento durante a gestação ou antes da concepção sem sofrer reincidência da doença. Por isso, o controle da AR em gestantes é fundamental tanto para a saúde materna quanto para o bem-estar fetal, pois a alta atividade da doença está atrelada ao risco aumentado de resultados adversos na gravidez (BAZZANI et al., 2015).

No Brasil, de acordo com o Protocolo de Diretrizes Clínicas e Terapêuticas (PCDT), o esquema terapêutico para AR é dividido em três linhas: a primeira é composta pelos Medicamentos Modificadores do Curso da Doença Sintéticos (MMCDsc), cujos representantes são: metotrexato, leflunomida, sulfasalazina e hidroxicloroquina; a segunda linha envolve os Medicamentos Modificadores do Curso da Doença Biológicos (MMCDbio): abatacepte, adalimumabe, certolizumabe pegol, etanercepte, golimumabe, infliximabe, rituximabe, tocilizumabe e o Medicamento Modificador do Curso da Doença Alvo Específico (tofacitinibe); e a terceira linha que compreende um novo esquema terapêutico com outro MMCDbio ou MMCD alvo específico (PCDT, 2019).

Além disso, no país, Castelar-Pinheiro et al. (2018) constataram, em uma coorte prospectiva, a presença de aproximadamente 90% dos casos diagnosticados de AR em mulheres, com idade média de 56,7 anos dos afetados e duração média da doença de 12,7 anos, sendo que grande parte dos diagnosticados são de grau moderado a grave, constatando, assim, um perfil de diagnóstico tardio para a doença.

Os mecanismos de ação dos MMCDbio estão relacionados, principalmente, à inibição da ativação dos linfócitos T, do Fator de Necrose Tumoral alfa (TNF-alfa), da sinalização mediada pelos receptores de Interleucina-6 (IL-6) e à destruição dos linfócitos B (BRATS, 2012).

Os MMCDbio são classificados em inibidores do Fator de Necrose Tumoral alfa (anti-TNF): certolizumabe pegol, golimumabe, infliximabe, etanercepte e adalimumabe; e os não anti-TNF: abatacepte e tocilizumabe (PCDT, 2019).

Os estudos mostram que, apesar do primeiro trimestre de gestação ser considerado o período crítico da organogênese no qual a exposição aos teratógenos pode resultar em malformações ou perda gestacional precoce, a taxa de transporte de IgG (Imunoglobulina G) para o feto, durante esse

período, é muito baixa. Ao passo que, durante o segundo trimestre, o mecanismo de transporte ativo por meio dos receptores Fc neonatais (FcRn) permite o transporte da IgG via placenta, o que expõe o feto aos anticorpos terapêuticos e resulta em eventos adversos na gravidez (GELDHOF; SLATER; COPPOLA, 2020).

Por questões éticas, os estudos bem conduzidos com imunobiológicos em gestantes são escassos, haja vista o risco de eventos adversos provenientes uso de medicamentos durante a gravidez (KAWAI; TSUCHIYA; AOKI, 2019).

Segundo o PCDT (2019) e a classificação de medicamentos quanto ao risco de teratogenicidade da Food and Drug Administration (FDA), os MMCDsc metotrexato e a leflunomida (categoria X) são contraindicados de forma absoluta durante a gestação. Enquanto os glicocorticoides em baixas doses podem ser administrados sem maiores riscos de complicações. Ademais, a classe dos anti-TNF parece segura para uso na gestação (categoria B), no entanto, os riscos de defeitos congênitos ainda estão sendo estudados.

O objetivo da presente revisão de literatura foi avaliar a segurança da administração, durante a gestação, dos Medicamentos Modificadores do Curso da Doença Biológicos (MMCDBio) da classe anti-TNF aprovados no Brasil para o tratamento de Artrite Reumatoide (AR), enfatizando o desfecho materno-fetal.

METODOLOGIA

Trata-se de um estudo descritivo, baseado em uma revisão integrativa de literatura conduzida nas bases de dados: PubMed Central (PMC), Wiley Online Library e British Medical Journal (BMJ).

Em cada artigo, procuraram-se os aspectos que respondiam a questão norteadora: “Qual a segurança dos MMCDBio da classe anti-TNF, disponíveis no Brasil, para o tratamento de AR durante a gestação?”

Utilizou-se a associação entre os Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) e os booleanos: “Infliximab AND pregnancy”, “Certolizumab AND pregnancy”, “Anti-TNF AND pregnancy”, “adverse events AND Anti-TNF AND rheumatoid arthritis”, “arthritis AND teratogenesis”, “rheumatoid arthritis AND pregnancy treatment”. Também foram empregadas as respectivas traduções desses descritores em português.

Foram incluídos quinze artigos originais e um artigo de revisão, publicados no período de 2011 a 2020, que abordavam sobre a segurança do uso dos MMCDBio para o tratamento de AR durante a gestação. Além disso, para maior compreensão do assunto foram utilizados o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Artrite Reumatoide (PCDT) e os pareceres da Sociedade Brasileira de Reumatologia (SBR), do American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) e da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa).

Foram excluídos os artigos originais com ano de publicação anterior a 2015, que não tratavam de medicamentos biológicos usados no Brasil para o tratamento de AR ou que não relacionavam a segurança terapêutica dos MMCDbio na gestação.

RESULTADOS

Os resultados foram elencados nas seguintes categorias: riscos associados ao trimestre de exposição, relação com o transporte transplacentário, desfecho do parto, ocorrência de infecções puerperais e neonatais e malformações congênitas.

Riscos associados ao trimestre de exposição

Sabe-se que o primeiro trimestre gestacional é marcado pela organogênese, período crítico do desenvolvimento fetal. Por isso, seria esperado que a exposição aos medicamentos biológicos nesse período fosse mais prejudicial ao feto. Entretanto, de acordo com Clowse et al. (2018) não há vínculo de resultados adversos em gestações expostas ao anti-TNF no primeiro trimestre.

Embora esse estudo não associe a exposição neonatal ao certolizumabe no início da gravidez ao aumento nos efeitos adversos, vale ressaltar que existem importantes limitações, como por exemplo a ausência de um grupo controle que não tenha recebido tratamento para comparação.

Analogamente, nos estudos de Geldhof et al. (2020), o uso de infliximabe no primeiro ou no terceiro trimestre não pareceu aumentar o risco de anomalias congênitas em comparação com qualquer outro momento da exposição.

Relação com o transporte transplacentário

Tendo em vista que o transporte de IgG transplacentário eleva-se no segundo trimestre de gravidez por meio do mecanismo dos FcRn, o uso de medicamentos que apresentam ligação à região Fc, a partir desse período da gestação, pode causar repercussões ao feto (CLOWSE et al., 2018; EWORUKE et al., 2019).

Nesse sentido, Eworuke et al. (2019), Clowse et al. e Genest et al. (2018) asseguram que o etanercepte e o certolizumabe possuem as taxas de transporte transplacentário mais baixas ou ausentes, portanto, são os mais utilizados. Porém, para esses autores, o adalimumabe e o infliximabe possuem maiores taxas de transporte de IgG e são motivo de preocupação em relação ao uso.

No que tange ao certolizumabe, a sua estrutura molecular impede o transporte transplacentário, o que foi comprovado em uma série de casos na qual as gestantes em uso desse medicamento apresentaram níveis de detecção do medicamento no sangue do cordão umbilical abaixo de 1g/mL, o que confirma a baixa transferência dessa droga e corrobora a sua segurança (FÖRGER; ZBINDEN; VILLIGER, 2015).

Desfecho do parto

Bazzani et al. (2015) afirmam que a ocorrência de nascimento pré-termo é superior em mães com AR expostas ou não a agentes biológicos se comparada a população obstétrica geral.

Observou-se a duplicação do risco de parto prematuro das mães doentes em tratamento com infliximabe em relação às que eram saudáveis e não estavam expostas ao medicamento (CHAMBERS et al., 2019).

Ademais, uma maior proporção de nascimentos prematuros foi apontada entre as gestantes em tratamento combinado com imunossupressores em comparação às que eram expostas apenas ao infliximabe (GELDHOF et al., 2020).

As crianças expostas aos anti-TNF nascem mais frequentemente por cesariana (DURICOVA et al., 2019; BRÖMS et al., 2020). Além disso, nos estudos Duricova et al. (2019) as crianças expostas a essa terapia apresentaram peso significativamente menor ao nascer em comparação ao grupo controle enquanto na análise de Bröms et al. (2020) os anti-TNF não estiveram relacionados ao baixo peso ao nascer.

Nesse mesmo estudo por Duricova et al. (2019), tem várias limitações que precisam ser reconhecidas, como o tamanho da amostra de coorte que é relativamente pequeno em relação ao risco de falta de amostragem para detectar diferenças significativas.

Ocorrência de infecções puerperais e neonatais

É biologicamente possível que a exposição aos anti-TNF possa influenciar o desenvolvimento do sistema imune da criança, bem como aumentar o risco de infecções puerperais nas mães (GELDHOF et al., 2020).

Entretanto, não houve diferença significativa para o risco de infecções neonatais entre as crianças expostas ou não ao infliximabe (DURICOVA et al., 2019; TSAO et al., 2019; GELDHOF et al., 2020).

Tsao et al. (2019) relatam que não houve diferença significativa na ocorrência de infecções entre as mães em uso ou não de medicamentos biológicos. Contudo, entre os estudos revisados houve o relato de três pacientes tratadas com certolizumabe terem sofrido infecções, das quais uma foi grave. (FORZEN; ZBINDEN; VILLIGER, 2015).

Malformações congênitas

No estudo de Clowse et al. (2018), das 1600 gravidezes analisadas, 235 delas de mulheres diagnosticadas com AR, as malformações congênitas foram relatadas para 8 nascidos vivos, 4 deles eram filhos de mães com AR. A análise concluiu a ausência de padrões discerníveis e de associação tem-

poral e ressaltou que, nos casos de fístula anal, aurícula acessória, refluxo vesicoureterico, pé torto congênito e cardiopatia congênita, não se pode descartar teratogênese.

Na análise de Geldhof et al. (2020), as frequências mais altas de eventos adversos foram relatadas em bebês de mulheres expostas a imunossupressores concomitantes durante a gravidez em relação à população geral exposta a infliximabe e as mulheres com indicações reumatológicas apresentaram a maior prevalência de anomalias congênitas.

Em um estudo prospectivo, Geldhof et al. (2020) relatou alguns casos de anomalias entre bebês nascidos de mães que foram expostas ao infliximabe, revelou alterações no sistema imune dos bebês, e que a exposição ao anti-TNF no período da gestação pode levar à neutropenia. No entanto, mulheres na fase ativa da doença durante a gravidez têm maior risco de resultados adversos ao nascimento, independente do tratamento com terapia biológica e, apesar de muito utilizado, o efeito do infliximabe em mulheres grávidas ainda não está completamente elucidado.

Análise semelhante foi encontrada no estudo de Clowse et al. (2018) em que foram relatados 8 casos de malformações congênitas entre os 185 bebês nascidos, sendo 3 de mães com artrite reumatoide (AR). Houve a morte de apenas um neonato por dano cerebral e pneumoperitônio após a exposição materna à certolizumabe durante a gravidez. Entretanto, a maioria das gestações coletadas resultaram em baixas taxas de aborto, nascimento prematuro e anomalias congênitas. Dessa forma, os dados atuais contribuem para sugerir que a exposição à certolizumabe não afeta negativamente os resultados da gravidez.

Os estudos de Hoxha et al. (2017) e de Mariette et al. (2018) confirmam que a exposição materna ao certolizumabe durante o primeiro trimestre não está associada ao risco de malformações congênitas importantes.

O American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG), classifica o risco teratogênico com uso de anti-TNF- alfa como baixo a moderado, considerando que com exceção do certolizumabe, todos os inibidores de TNF- α são transferidos pela placenta. (

De acordo com Weber-Schoendorfer et al. (2015), a interrupção da terapia medicamentosa durante a gestação pode levar ao aumento do número de crises da AR e, conseqüentemente, maior atividade da doença com processos inflamatórios, o que pode comprometer o crescimento fetal. Sugere-se que os benefícios do tratamento com anti-TNF durante toda a gestação são maiores que os riscos de eventos adversos ou malefícios ao feto.

Diante da questão, de acordo com parecer da SBR (2015), mesmo que com menor tempo de análise, os agentes anti-TNF mais recentes como golimumabe e certolizumabe pegol estão associados ao mesmo risco de eventos adversos em relação aos demais agentes biológicos.

Apesar da ACOG avaliar que o risco teratogênico associado ao uso de MMCD biológicos à base de anti-TNF seja baixo, eles devem ser preferencialmente evitados durante a gravidez, uma vez

que, baseado nas evidências disponíveis, nenhuma terapia biológica é comprovadamente segura durante uso na gestação humana pelo FDA.

No contexto brasileiro, de acordo com o PCDT (2019), os MMCDbio da classe anti-TNF adalimumabe, certolizumabe pegol, etanercepte, infliximabe, golimumabe, abatacepte, rituximabe e tocilizumabe são medicamentos contraindicados na gestação.

CONCLUSÃO

Os estudos com o uso de MMCDbio da classe anti-TNF durante a gestação, revisados neste trabalho, até o momento não demonstraram aumento do risco de malformações congênitas, de infecções neonatais e puerperais, de parto prematuro e do risco de baixo peso ao nascer. Além disso, não parece haver diferença sobre malformações a depender do trimestre de exposição a essa classe de medicamentos.

Portanto, considerando a importância do controle adequado da atividade da doença no período gestacional, é imprescindível que novas pesquisas sejam feitas no intuito de fornecer mais dados a respeito da segurança dessa classe de medicamentos para uso em gestantes. Vale ressaltar que outros efeitos precisam ser abordados, como a alteração no sistema imune dos bebês e a possível alteração na resposta à vacinação.

Além disso, estudos adicionais sobre compostos biológicos similares aos MMCDbio da classe anti-TNF, com pequenas diferenças no seu processamento orgânico, são necessários para busca de alternativas medicamentosas mais seguras para as gestantes. Por fim, em pacientes portadoras de AR assim como em outras doenças autoimunes, o planejamento da gravidez com acompanhamento médico e a decisão compartilhada a respeito do tratamento nesse período é fundamental para segurança materno-fetal durante e após a gestação.

REFERÊNCIAS

ACOG – American College of Obstetricians and Gynecologists. **Immune Modulating Therapies in Pregnancy and Lactation**. Washington, 2019.

ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **BRATS: Boletim Brasileiro de Avaliação de Tecnologias em Saúde**. Medicamentos Biológicos para o Tratamento de Artrite Reumatoide. Brasília, 2012.

BAZZANI, C., et al. Prospectively-followed pregnancies in patients with inflammatory arthritis taking biological drugs: an Italian multicentre study. **Clinical and experimental rheumatology**, v. 33, n. 5, p. 688-693, 2015.

BRASIL, Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas Artrite Reumatoide**. Brasília: Ministério da Saúde, 2019.

BRÖMS, G., et al. Anti-TNF treatment during pregnancy and birth outcomes: A population-based study from Denmark, Finland, and Sweden. **Pharmacoepidemiology and drug safety**, v. 29, n. 3, p. 316-327, 2020.

CASTELAR-PINHEIRO, G.R., et al. The REAL study: a nationwide prospective study of rheumatoid arthritis in Brazil. **Advances in Rheumatology**, v. 58, n. 9, p. 1-8, 2018.

CHAMBERS, C.D., et al. Birth outcomes in women who have taken adalimumab in pregnancy: A prospective cohort study. **PLoS One**, v. 14, n. 10, p. 1-17, 2019.

CLOWSE, M.E.B., et al. Pregnancy Outcomes After Exposure to Certolizumab Pegol: Updated Results From a Pharmacovigilance Safety Database. **Arthritis & rheumatology**, v. 70, n. 9, p. 1399-1407, 2018.

DURICOVA, D., et al. Safety of Anti-TNF-Alpha Therapy During Pregnancy on Long-term Outcome of Exposed Children: A Controlled, Multicenter Observation. **Inflammatory bowel diseases**, v. 25, n. 4, p. 789-796, 2018.

EWORUKE, E., et al. Use of tumor necrosis factor-alpha inhibitors during pregnancy among women who delivered live born infants. **Pharmacoepidemiology and drug safety**, v. 28, n. 3, p. 296-304, 2019.

FÖRGER, F.; ZBINDEN, A.; VILLIGER, P.M. Certolizumab treatment during late pregnancy in patients with rheumatic diseases: Low drug levels in cord blood but possible risk for maternal infections. A case series of 13 patients. **Joint bone spine**, v. 83, n. 3, p. 341-343, 2015.

GELDHOF, A., et al. Exposure to Infliximab During Pregnancy: Post-Marketing Experience. **Drug safety**, v. 43, n. 2, p. 147-161, 2020.

GENEST, G.; SPITZER, K.A.; LASKIN, C.A. Maternal and fetal outcomes in a cohort of patients exposed to tumor necrosis factor inhibitors throughout pregnancy. **The Journal of rheumatology**, v. 45, n. 8, p. 1109-1115, 2018.

GOELDNER, I., et al. Artrite reumatoide: uma visão atual. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, v. 47, n. 5, p. 495-503, 2011.

HOXHA, A., et al. Pregnancy and foetal outcomes following anti-tumor necrosis factor alpha therapy: A prospective multicentre study. **Joint bone spine**, v. 84, n. 2, p. 169-173, 2016.

KAWAI, Y.; TSUCHIYA, T.; AOKI, S. Pregnancy Outcomes of Patients Exposed to Adalimumab in Japan. **Digestive diseases**, v. 37, n. 2, p. 123-130, 2018.

MARIETTE, X., et al. Lack of placental transfer of certolizumab pegol during pregnancy: results from CRIB, a prospective, postmarketing, pharmacokinetic study. **Annals of the rheumatic diseases**, v. 77, n. 2, p. 228-233, 2017.

SBR - Sociedade Brasileira de Reumatologia. **Segurança do uso de terapias biológicas para o tratamento de artrite reumatoide e espondiloartrites**. São Paulo, 2015.

TSAO, N.W., et al. Use of biologics during pregnancy and risk of serious infections in the mother and baby: a Canadian population-based cohort study. **BMJ Open**, v. 9, n. 2, 2019.

WEBER-SCHOENDORFER, C., et al. Pregnancy outcome after TNF- α inhibitor therapy during the first trimester: a prospective multicentre cohort study. **British journal of clinical pharmacology**, v. 80, n. 4, p. 727-739, 2015.