

Multiple Sclerosis and pregnancy

Esclerose Múltipla e gravidez

Marta Sobral*, João Dias**
Hospital de Faro

Abstract

Multiple sclerosis is an inflammatory demyelinating disease of the central nervous system that causes disability in young adults, affecting more commonly women than men. The disease can therefore present at a time when many have, or are considering, starting a family. The influence of pregnancy in multiple sclerosis has been a matter of controversy for a long time. The effect of pregnancy on the outcome of multiple sclerosis is reviewed and the management of pregnant women who have multiple sclerosis is discussed.

Keywords: Multiple sclerosis; pregnancy; relapses.

INTRODUÇÃO

A esclerose múltipla (EM) é uma doença crónica desmielinizante inflamatória do sistema nervoso central, sendo a causa mais comum de incapacidade neurológica em mulheres em idade fértil¹. A prevalência varia entre 10 a 187 por 100000 habitantes a nível europeu, sendo mais elevada nos países do norte. Estima-se que em Portugal existam cerca de 6000 pessoas com EM². Surge tipicamente na segunda ou terceira décadas de vida e é duas vezes mais prevalente nas mulheres que nos homens¹.

O impacto da gravidez na EM tem sido um assunto controverso ao longo dos tempos. Durante muitos anos, as mulheres com EM eram aconselhadas a não engravidar³⁻⁸ devido à possibilidade de deterioração neurológica com a gravidez. Para além disso, também o padrão de progressão da incapacidade neurológica ao longo dos anos interfere no planeamento familiar⁹ e condiciona uma possível gravidez. O estudo PRIMS (The Pregnancy in Multiple Sclerosis Study) foi o primeiro grande estudo prospectivo observacional multicêntrico realizado a nível europeu, que procurou avaliar a influência da gravidez e do parto no curso clínico da esclerose múltipla, demonstrando que, ao contrário do que se pensava, há um declínio significativo dos surtos durante a gravidez, em particular no terceiro trimestre, se-

guida de um agravamento nos 3 primeiros meses pós-parto¹⁰.

Há, no entanto, também preocupação com a segurança dos agentes terapêuticos na gravidez, a capacidade de cuidar da família e deterioração neurológica a longo prazo, o que sugere que a abordagem personalizada da grávida com EM é fundamental. Neste artigo, é feita uma revisão da evidência mais recente dos vários aspectos da EM na gravidez.

FISIOPATOLOGIA DA ESCLEROSE MÚLTIPLA E OS EFEITOS DA GRAVIDEZ

A fisiopatologia da EM não está bem esclarecida, mas sabe-se que envolve uma resposta imune inadequada, quer humoral quer mediada por células, a um antígeno ainda por determinar. Ocorre a sensibilização das células T helper 1 (Th1) periféricas, após a apresentação pelos macrófagos de um antígeno que mimetiza a mielina, em associação ao complexo *major* de histocompatibilidade classe II (MHC II). Isto resulta numa expressão periférica de células Th1 activadas, que entram no Sistema Nervoso Central (SNC) através das moléculas de adesão de reconhecimento vasculares. No SNC, as células Th1 activadas libertam citocinas pró-inflamatórias que interferem na regulação da microglia a células apresentadoras de antígeno, com a capacidade de apresentarem mielina e outras proteínas associadas à mielina. Este fenómeno dissemina-se, ocorrendo

*Interno do Internato Complementar de Obstetrícia e Ginecologia

**Assistente Hospitalar Graduado

nova activação de células Th1 e nova cascata inflamatória auto-imune. A resposta inflamatória vai originar bloqueios na condução no SNC, desmielinização e lesão axonal, que contribuem para disfunção neuronal, que pode ir de reversível a persistente, originando incapacidade neurológica^{11,12}.

A gravidez representa um estado fisiológico transitório de tolerância imunitária, para evitar a rejeição fetal, estando frequentemente associada à redução da actividade das doenças auto-imunes. O sinciotrofoblasto, em contacto com o tecido materno, expressa a molécula classe 1 HLA G, ao invés das clássicas proteínas *major* de histocompatibilidade, que se liga às células citotóxicas *natural killer* (NK), inactivando-as. A unidade feto-placentar também produz citocinas (em particular interleucina 4 e 10) que vão alterar o perfil imunológico, favorecendo uma resposta Th2 e inibindo as células Th1. Estas alterações são essenciais para a sobrevivência do feto, e vão também permitir uma melhoria do quadro inflamatório da esclerose múltipla, promovendo a remielinização, através da redução da citotoxicidade mediada por células T^{13,14}. No termo da gravidez, este equilíbrio parece reverter, desencadeando-se nova lesão citotóxica à mielina e ocorrendo nova actividade da doença.

INFLUÊNCIA DA GRAVIDEZ NA EM

Na primeira metade do século XX, considerava-se que a gravidez afectava negativamente o curso da doença, e as mulheres com EM eram frequentemente aconselhadas a interromper a gravidez⁴. Este conceito mudou com o aparecimento de vários estudos retrospectivos, e mais recentemente, com o estudo PRIMIS, que vieram demonstrar que a gravidez parece ser um evento neutro em termos de actividade da doença^{15,16,10}.

No estudo PRIMIS foram avaliadas prospectivamente 227 mulheres com EM, em vários centros europeus, que tiveram uma gravidez de termo. Verificou-se uma redução da actividade da doença durante a gravidez, mais marcada no terceiro trimestre, seguida de um aumento compensatório no primeiro trimestre pós-parto e voltando depois ao nível de actividade pré-gravidez¹⁰. No terceiro trimestre de gravidez, a redução da actividade da doença atinge os 70%, sendo esta redução clínica comprovada pela imagiologia.

A Ressonância Magnética (RM) é cada vez mais importante no diagnóstico e prognóstico da EM, sendo que estudos recentes demonstraram que 80% das

mulheres com lesões assintomáticas, consistentes com desmielinização, acabam por desenvolver clinicamente EM e que a lesão inicial se correlaciona com o grau de incapacidade a 10 anos^{17,18}. Na gravidez, demonstrou-se uma redução dramática no número de lesões activas visíveis na RM, enquanto que no pós-parto, as lesões surgiam novamente¹⁹. Não há registo de malformações fetais relacionadas com a RM durante a gravidez, mas esta só é recomendada na avaliação da grávida com EM se este exame mudar a conduta clínica.

Assim, a maioria dos estudos sugere que a gravidez não terá impacto na progressão da EM, já que há uma melhoria durante a gravidez, seguida de maior risco de exacerbação no puerpério, não havendo, no total agravamento dos surtos de EM.

INFLUÊNCIA DA EM NA GRAVIDEZ

Apesar de não parecer haver influência da gravidez na progressão da doença, há, no entanto, a ter em consideração que mulheres com EM que já têm dificuldade na mobilização podem ter um agravamento e um aumento da espasticidade à medida que a gravidez progride, devido ao aumento de peso e à deslocação do centro de gravidade. Há também que ter em conta que a gravidez é um estado pró-trombótico, pelo que pode ser necessário instituir terapêutica para prevenir um quadro trombo-embólico.

Nos casos de bexiga neurogénica e auto-algaliação, a gravidez aumenta o risco de pielonefrite, podendo ser necessário aumentar a frequência da cateterização intermitente ou mesmo instituir antibioterapia profilática. Se houver envolvimento medular significativo acima de T6, as grávidas com EM poderão não ter percepção das contracções uterinas e nestes casos têm maior risco de parto pré-termo, pelo que devem ser orientadas a fazer palpação uterina.

Há também casos pouco frequentes de disreflexia autonómica em grávidas com EM, que se pode traduzir por hipertensão e convulsões, podendo ser necessário intervir farmacologicamente ou proceder ao parto.

TERAPÊUTICA PARA A EM – PARTICULARIDADES NA GRAVIDEZ E PUERPÉRIO

O tratamento das exacerbações agudas da EM é feito com metilprednisolona endovenosa durante 3 a 5 dias^{20,21}. A experiência acumulada ao longo dos anos no

uso da prednisolona e metilprednisolona tem demonstrado que estas drogas, apesar de categoria C pela *Food and Drug Administration* (FDA), parecem ter um risco reduzido na gravidez, apesar de associadas ao aumento do risco de lábio leporino e fenda do palato no feto²². Não há, no entanto, estudos controlados onde se avalie a utilização de altas doses de corticóides para tratar surtos de EM durante a gravidez, o que acaba por limitar a sua utilização.

Para reduzir a frequência e gravidade dos surtos, bem como a progressão da doença em geral, são utilizados agentes biológicos, como o interferão beta (IFN-Beta) e o acetato de glatiramer (GA)^{23,24}. Nos casos em que a actividade da doença é intensa ou não há melhoria com os agentes anteriores, podem ser utilizados agentes como o natalizumab, o fingolimod ou a mitoxantrona²⁵⁻²⁷. As *guidelines* mais recentes sugerem a cessação dos agentes biológicos, pelos seus efeitos adversos na gravidez e feto, três meses antes da concepção. Se a gravidez não ocorrer, deve ser feita uma avaliação do caso, mas em geral considera-se ser mais prudente suspender a terapêutica, pela ausência de dados que comprovem a sua segurança na gravidez^{28,29}.

Tem sido sugerido que a imunoglobulina endovenosa administrada no período pós-parto poderá reduzir a incidência de surtos pós-parto^{30,31}, mas só um estudo observacional em Israel, com 9 mulheres confirmou estes dados³².

Outras drogas como a azatioprina, não têm sido associadas com o aumento do risco de malformações congénitas e são consideradas seguras durante a gravidez, não devendo, no entanto, ser iniciada neste período³³. O metotrexato deve ser evitado, pelo risco abortivo e de malformações.

PARTO E ANESTESIA NA EM

Um estudo que comparou 432 partos em 321 mulheres com EM com controlos saudáveis verificou que não havia diferenças no peso à nascença, idade gestacional média, duração do trabalho de parto ou Apgar ao quinto minuto³⁴. Uma meta-análise que avaliou os resultados de 22 estudos publicados entre 1983 e 2009 não encontrou maior risco de baixo peso, nem de abortos, prematuridade, malformações ou mortes neonatais em mulheres com EM³⁵. Outros estudos também não encontraram diferenças na duração e via de parto ou índices de Apgar, nem na taxa de complicações como a diabetes gestacional ou a pré-eclâmpsia, quando com-

paradas com controlos saudáveis³⁶.

Há, no entanto, alguns estudos que mostram que o parto instrumentado (fórceps ou ventosa) é mais frequente em mulheres com EM^{37,38,36}, resultados que são atribuídos a um maior risco de exaustão e uma menor progressão do trabalho de parto nestas mulheres. A taxa de cesarianas varia entre 10 e 40%³⁵, e pode ser influenciada por sintomas como a espasticidade, fraqueza neuromuscular perineal ou exaustão materna.

Quer a via de parto, quer a analgesia epidural não influenciam o aparecimento de surtos pós-parto³⁹. Assim, nas mulheres com EM, a indicação para cesariana é obstétrica.

PUERPÉRIO: AMAMENTAR?

A amamentação não é, geralmente, afectada nas mulheres com EM. Nalguns casos pode ocorrer diminuição da produção de leite a partir da 6ª semana, no contexto de reduzida estimulação do mamilo, nas mulheres que têm alterações sensitivas.

Não se sabe se os agentes biológicos, como o IFN-Beta, utilizados para tratar as exacerbações no puerpério passam para o leite e por isso não devem ser administrados durante o período de amamentação. Assim, deve ser ponderado começar ou não o mais cedo possível os agentes biológicos no período pós-parto, para minimizar o risco de recorrência da doença. Por outro lado, a metilprednisolona não está contra-indicada, já que é excretada em quantidade mínima no leite e tem uma semi-vida curta.

A amamentação não parece ter impacto no risco de recorrência da doença no período pós-parto¹⁰.

RISCO DE EM PARA O RECÉM-NASCIDO

A susceptibilidade para desenvolver EM depende de uma complexa interacção entre vários genes e o meio ambiente. Assim, o risco para a descendência é pequeno, sendo de 4% para o filho se um dos progenitores tiver EM e de 30% se os dois progenitores estiverem afectados, sendo de 0,2% na população em geral^{40,41}.

Não há evidência que sugira que os filhos de mães com EM sejam fisicamente ou mentalmente diferentes da população normal⁴². No entanto, o aumento da frequência dos surtos da doença durante o puerpério podem ter um impacto importante na relação precoce mãe-filho, já que a mãe pode estar temporariamente

menos capacidade para tomar conta do recém-nascido. A fadiga é também uma das características da EM e pode ser um problema importante no puerpério⁴³.

ACONSELHAR A GRÁVIDA COM EM

A mulher com EM deve ser esclarecida que a gravidez não parece interferir no agravamento da EM, podendo mesmo ser benéfica. Deve ser aconselhada a suspender os agentes biológicos antes da concepção e tranquilizada relativamente ao decorrer da gravidez, já que não parece haver diferença em termos de complicações e desfecho obstétrico quando comparada com a população em geral. No puerpério há maior risco de exacerbação da doença, podendo ser discutida com a doente a administração de IFN-Beta após a suspensão da amamentação. O apoio da família e dos profissionais de saúde é fundamental, em particular no puerpério, altura em que a doença poderá condicionar a capacidade da mulher com EM desempenhar o seu papel de mãe.

REFERÊNCIAS

- Orton, S.M, Herrera, B.M, Yee, I.M., Valdar, W., Ramagopal, S.V, Sadovnick, A.D. Sex ratio of multiple sclerosis in Canada: a longitudinal study, *Lancet Neurol* 2006 5:932-936
- Pugliatti M, Rosati G, Carton H, Riise T, Drulovic J, Vécsei L, Milanov I. The epidemiology of multiple sclerosis in Europe. *Eur J Neurol* 2006, 13:700-722.
- Douglass LH, Jorgensen CL. Pregnancy and multiple sclerosis. *Am J Obstet Gynecol* 1948; 55:332-6
- Tillman AJB. The effect of pregnancy on multiple sclerosis and its management. *Res Publ Assoc Res Nerv Ment Dis* 1950; 28: 546-82
- Sweeney WJ. Pregnancy and multiple sclerosis. *Am J Obstet Gynecol* 1953; 66:124-30.
- Hutchinson M. Pregnancy in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1993; 56:1043-5.
- Sadovnick AD, Eisen K, Hashimoto SA, Farquhar R, Yee IM, Hooge J. Pregnancy and multiple sclerosis. A prospective study. *Arch Neurol* 1994; 51:1120-4.
- Rudick RA. Pregnancy and multiple sclerosis. *Arch Neurol* 1995; 52:849-50
- Korn-Lubetzki I, Kahana E, Cooper G, Abramsky O. Activity of multiple sclerosis during pregnancy and puerperium. *Ann Neurol* 1984; 16: 229-31.
- Vukusic, S, Hutchinson, M., Hours, M., Moreau, T., Cortinvis-Tourniaire, P., Adeleine, P. Pregnancy and multiple sclerosis (the PRIMIS study): clinical predictors of post-partum relapse. *Brain* 2004; 127: 1353-1360.
- Lee, M., O'Brien, P. Pregnancy and multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008; 79:1308-1311
- Fujinami RS, von Herrath MG, Christen U. Molecular mimicry, bystander activation, or viral persistence: infections and autoimmune diseases. *Clin Microbiol Rev* 2006; 19:80-94.
- Da Silva JA, Spector TD. The role of pregnancy in the course and aetiology of rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* 1992; 11:189-94.
- Noseworthy J, Luccinetti C, Rodriguez M, Multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2000; 343: 938-52.
- McAlpine D, Compston N. Some aspects of the natural history of disseminated sclerosis. *Q J Med* 1952; 21: 135-67.
- Thompson DS, Nelson LM, Burns A. The effects of pregnancy in multiple sclerosis: a retrospective study. *Neurology* 1986; 36:1097-9.
- O Riordan JI, Thompson AJ, Kingsley DPE. The prognostic value of brain MRI in clinically isolated syndromes of the CNS. *Brain* 1998; 121:495-503.
- Sailer M, O Riordan JI, Thompson AJ. Quantitative MRI in patients with clinically isolated syndromes suggestive of demyelination. *Neurology* 1999; 52: 599-606.
- van Walderveen MA, Tas MW, Barkhof F. Magnetic resonance evaluation of disease activity during pregnancy in multiple sclerosis. *Neurology* 1994; 44:327-9.
- Milligan NM, Newcombe R, Compston DA. A double-blind controlled trial of high dose methylprednisolone in patients with multiple sclerosis: 1. Clinical Effects. *J Neurol* 2011, 258:1747-1762.
- Thrower BW: Relapse management in multiple sclerosis. *Neurologist* 2009, 15:1-5.
- Carmichael SL, Shaw GM. Maternal Corticosteroid use and risk of selected congenital anomalies. *Am J Med Genet* 1999; 86:242-4.
- Buck D, Hemmer B. Treatment of multiple sclerosis: current concepts and future perspectives. *J Neurol* 2011, 258:1747-1762.
- Mendes A, Sá MJ. Classical immunomodulatory therapy in multiple sclerosis: how it acts, how it works. *Arq Neuropsiquiatr* 2011, 69:536-543.
- Del Santo F, Maratea D, Fadda V, Trippoli S, Messori a. Treatment for relapsing-remitting multiple sclerosis: summarising current information by network meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol* 2012, 68:441-448.
- Pucci E, Giuliani G, Solari A, Simi S, Minozzi S, Di Pietrantonj C, Natalizumab for relapsing remitting multiple sclerosis. *Cochrane Database System Rev* 2011, doi.10.1002/14651858.CD007621.pub2
- Scott LJ, Figgitt DP, Mitoxantrone: a review of its use in multiple sclerosis. *CNS Drugs* 2004, 18:379-396.
- Sandberg-Wollheim M, Frank D, Goodwin TM. Pregnancy outcomes during treatment with interferon beta-1a in patients with multiple sclerosis. *Neurology* 2005; 65:802-6.
- Boskovic R, Wide R, Wolpin J. The reproductive effects of beta interferon therapy in pregnancy. A longitudinal cohort. *Neurology* 2005; 65:807-11.
- Achiron A, Rotstein A, Noy S. Intravenous immunoglobulin treatment in the prevention of child birth-associated acute exacerbation in multiple sclerosis: a pilot study. *J Neurol* 1996; 243:25-8.
- Haas J. High dose IVIG in the postpartum period for prevention of exacerbations in MS. *Multiple Sclerosis* 2000; 6(suppl2): S18-20.

32. Orvieto R, Archiron A, Ratstein A, Pregnancy and multiple sclerosis: a 2-year experience. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1999; 82:191-4.

33. British Medical association and the Royal Pharmaceutical Society of Great Britain. *British national formulary*. London: British Medical Association and the Royal Pharmaceutical Society of Great Britain, 2001; 41.

34. van der Kop ML, Pearce MS, Dahlgren L, Synnes A, Sadovnick D, Sayao AL. Neonatal and delivery outcomes in women with multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2011, 70:41-50.

35. Finkelsztejn A, Brooks JB, Paschoal FM Jr, Fragoso YD. What can we really tell women with multiple sclerosis regarding pregnancy? A systematic review and meta-analysis of the literature. *BJOG* 2011, 118:790-797.

36. Mueller BA, Zhang J, Critchlow CW. Birth outcomes and need for hospitalization after delivery among women with multiple sclerosis. *Am J Obstet Gynecol* 2002 186:446-452.

37. Jalkanen A, Alanen A, Airas I, Finnish Multiple Sclerosis and Pregnancy Study Group: Pregnancy outcome in women with multiple sclerosis: results from a prospective nationwide study in Finland. *Mult Scler* 2010, 16:950-955.

38. Dahl J, Myhr KM, Daltveit AK, Gilhus NE. Planned vaginal births in women with multiple sclerosis: delivery and birth outcome. *Acta Neurol Scand Suppl* 2006, (Suppl 183):51-54.

39. Confavreux C, Hutchinson M, Hours MM, Cortinovis-Tourniaire P, Moreau T. rate of pregnancy-related relapse in multiple sclerosis. Pregnancy in multiple sclerosis group. *N Engl Med* 1998, 339:285-291.

40. Sadovnick AD, Dircks A, Ebers GC. Genetic counseling in multiple sclerosis: risks to sibs and children of affected individuals. *Clin Genet* 1999; 56:118-22.

41. Dwosh E, Guimond C, Sadovnick AD. Reproductive counselling for MS: a rationale. *Int MS J* 2003; 10:52-9.

42. Worthington J, Jones R, Crawford M, Pregnancy and multiple sclerosis. a three year prospective study. *J Neurol* 1994; 241:228-33.

43. Ford H, Trigwell P, Johnson M, The nature of fatigue in patients with multiple sclerosis. *J Psychosom Res* 1998; 45 (1 Spec No):33-8.