

Espondilite anquilosante na gestação

Ankylosing spondylitis and gestation

Espondilitis anquilosante en el embarazo

Recebido: 27/10/2022 | Revisado: 10/11/2022 | Aceitado: 11/11/2022 | Publicado: 18/11/2022

Pamella Moreira Almeida

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1769-0143>
Faculdade Cesumar de Ponta Grossa, Brasil
E-mail: paammoreira@outlook.com

Renata Caroline dos Anjos Nunes

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4756-8475>
Faculdade Cesumar de Ponta Grossa, Brasil
E-mail: renatanunes211095@gmail.com

Grace Arriello De Castro Piardi

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9609-2576>
Faculdade Cesumar de Ponta Grossa, Brasil
E-mail: graceac1508@yahoo.com.br

Juliane Nadal Dias Swiech

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5106-9767>
Faculdade Cesumar de Ponta Grossa, Brasil
E-mail: juliane.swiech@unicesumar.edu.br

Resumo

Caracterizada por lombalgia, rigidez matinal, fadiga e limitação funcional progressiva a Espondilite Anquilosante (EA), tratasse de uma doença inflamatória crônica, considerada parte do grupo das espondiloartrites. Frequentemente confundida com outras patologias devido a queixa de dor lombar ser comum na população em geral. Esta revisão bibliográfica buscou esclarecer e investigar o desenvolvimento da Espondilite Anquilosante durante o período gestacional. Por meio de seleção de artigos, utilizando a plataforma Scielo (Scientific Eletronic Library Online) e PubMed, foram selecionados 55 artigos, dos quais 17 fundamentaram esta revisão. Por meio de pesquisas bibliográficas realizada através de buscas pelos descritores “espondilite anquilosante e gestação” (ankylosing spondylitis and pregnancy) espondilitis anquilosante y embarazo), “tratamento espondilite anquilosante na gestação”(treatment of ankylosing spondylitis in pregnancy/ tratamiento de la espondilitis anquilosante en el embarazo), “complicações da espondilite anquilosante na gestação” (complications of ankylosing spondylitis in pregnancy/ complicaciones de la espondilitis anquilosante en el embarazo), “fatores de risco da gestação com espondilite anquilosante” (risk factors of pregnancy with ankylosing spondylitis/factores de riesgo para el embarazo con espondilitis anquilosante). Associado ao quadro gestacional e as limitações da doença com a pausa do tratamento, existe uma probabilidade de o período gestacional acarretar no progresso da doença para a portadora.

Palavras-chave: Espondilite anquilosante; Gestação; Consequências; Medicamento imunossupressor.

Abstract

Characterized by low back pain, morning stiffness, fatigue and progressive functional limitation, Ankylosing Spondylitis (AS), a chronic inflammatory disease, considered part of the spondyloarthritis group. Often confused with other pathologies due to the complaint of low back pain being common in the general population. This literature review sought to clarify and investigate the development of Ankylosing Spondylitis during the gestational period. Through the selection of articles, using the Scielo platform (Scientific Electronic Library Online) and PubMed, 55 articles were selected, of which 17 supported this review. Through bibliographic research carried out through searches for the descriptors “ankylosing spondylitis and pregnancy” (ankylosing spondylitis and pregnancy), “treatment of ankylosing spondylitis in pregnancy” (treatment of ankylosing spondylitis in pregnancy/ el embarazo), “complications of ankylosing spondylitis in pregnancy” (complications of ankylosing spondylitis in pregnancy/complicaciones de la ankylosing spondylitis in el embarazo), “risk factors of pregnancy with ankylosing spondylitis” (risk factors of pregnancy with ankylosing spondylitis/factors of risk for embarassment with ankylosing spondylitis). Associated with the gestational picture and the limitations of the disease with the interruption of treatment, there is a probability that the gestational period will lead to the progression of the disease for the carrier.

Keywords: Ankylosing spondylitis; Gestation; Consequences; Immunosuppressive drug.

Resumen

Caracterizada por dolor lumbar, rigidez matinal, fatiga y limitación funcional progresiva, la Espondilitis Anquilosante (EA), enfermedad inflamatoria crónica, perteneciente al grupo de las espondiloartritis. Suele confundirse con otras patologías debido a que la queja de lumbalgia es frecuente en la población general. Esta revisión de la literatura buscó aclarar e investigar el desarrollo de la espondilitis anquilosante durante el período gestacional. A través de la selección de artículos, utilizando la plataforma Scielo (Scientific Electronic Library Online) y PubMed, se seleccionaron 55 artículos, de los cuales 17 apoyaron esta revisión. A través de una investigación bibliográfica realizada mediante búsquedas de los descriptores “ankylosing spondylitis and pregnant” (espondilitis anquilosante y embarazo), “tratamiento de la espondilitis anquilosante en el embarazo” (tratamiento de la espondilitis anquilosante en el embarazo/el embarazo), “complicaciones de la espondilitis anquilosante en el embarazo ” (complicaciones de la espondilitis anquilosante en el embarazo/complicaciones de la espondilitis anquilosante en el embarazo), “factores de riesgo del embarazo con espondilitis anquilosante” (factores de riesgo del embarazo con espondilitis anquilosante/factores de riesgo de embarazo con espondilitis anquilosante). Asociado al cuadro gestacional ya las limitaciones de la enfermedad con la interrupción del tratamiento, existe la probabilidad de que el período gestacional lleve a la progresión de la enfermedad para la portadora.

Palabras clave: Espondilitis anquilosante; Gestación; Consecuencias; Medicamento inmunosupresor.

1. Introdução

Por ser uma doença de origem inflamatória, que atinge principalmente a coluna vertebral, a Espondilite Anquilosante (EA) gera bastante dor em seus portadores. Além disso, costuma apresentar seus sinais e sintomas na população entre os 16 a 45 anos, coincidindo com a idade fértil da mulher (Barros et al., 2005).

Durante o período gestacional, as mulheres ficam muito restritas quanto ao tratamento da doença, devido a chance de causar complicações tanto para o feto quanto para a mãe. Por este motivo, muitas mulheres acabam mudando seu tratamento, ou até mesmo interrompendo ele durante esta fase, o que pode acarretar dores mais intensas e ativação da doença (Lee et al, 2019).

A taxa de parto cesariana é mais alta em pacientes com EA, isso pode ser explicado pelo fato da doença atingir principalmente as articulações sacilíacas, ou então por serem mais propensas a terem outras complicações durante a gestação, como parto prematuro, por exemplo (Lee et al, 2020).

Durante a gestação é crucial que as mulheres portadoras de doenças inflamatórias crônicas façam acompanhamento médico. O risco de haver ativação da doença durante este período pode impactar negativamente a mãe e o feto. Por este motivo, é muito importante que a gravidez seja planejada, e que a paciente esteja em remissão da EA antes da concepção e ter controle da doença durante o período gestacional, o que muitas vezes só é possível com tratamento medicamentoso. Entretanto, muitos medicamentos biológicos que são utilizados no controle da doença, não podem ser usados durante a gravidez, pois não possuem estudos que comprovem sua segurança, podendo gerar ainda mais riscos para a saúde fetal e materna. Porém, mesmo com essa necessidade de pesquisa, as inclusões de gestantes em ensaios clínicos acarretam várias preocupações éticas e metodológicas, devido sua vulnerabilidade (Carnovale et al, 2021).

2. Metodologia

O presente artigo consiste em uma revisão integrativa da literatura, de acordo com Souza, Silva e Carvalho (2010), do tipo exploratória-descritiva, de abordagem qualitativa, que tem por finalidade apresentar a necessidade da continuidade do tratamento para Espondilite Anquilosante durante o período gestacional, através de uma análise de conteúdo, que segundo Rocha e Deusdará (2005) baseia-se na classificação de estudos com categorias pré-estabelecidas. Para facilitar a organização do trabalho, os dados foram divididos em duas etapas de análise: a primeira foi feita uma tabela contendo o título e ano, e a segunda foi realizada a leitura íntegra dos artigos para a produção do trabalho.

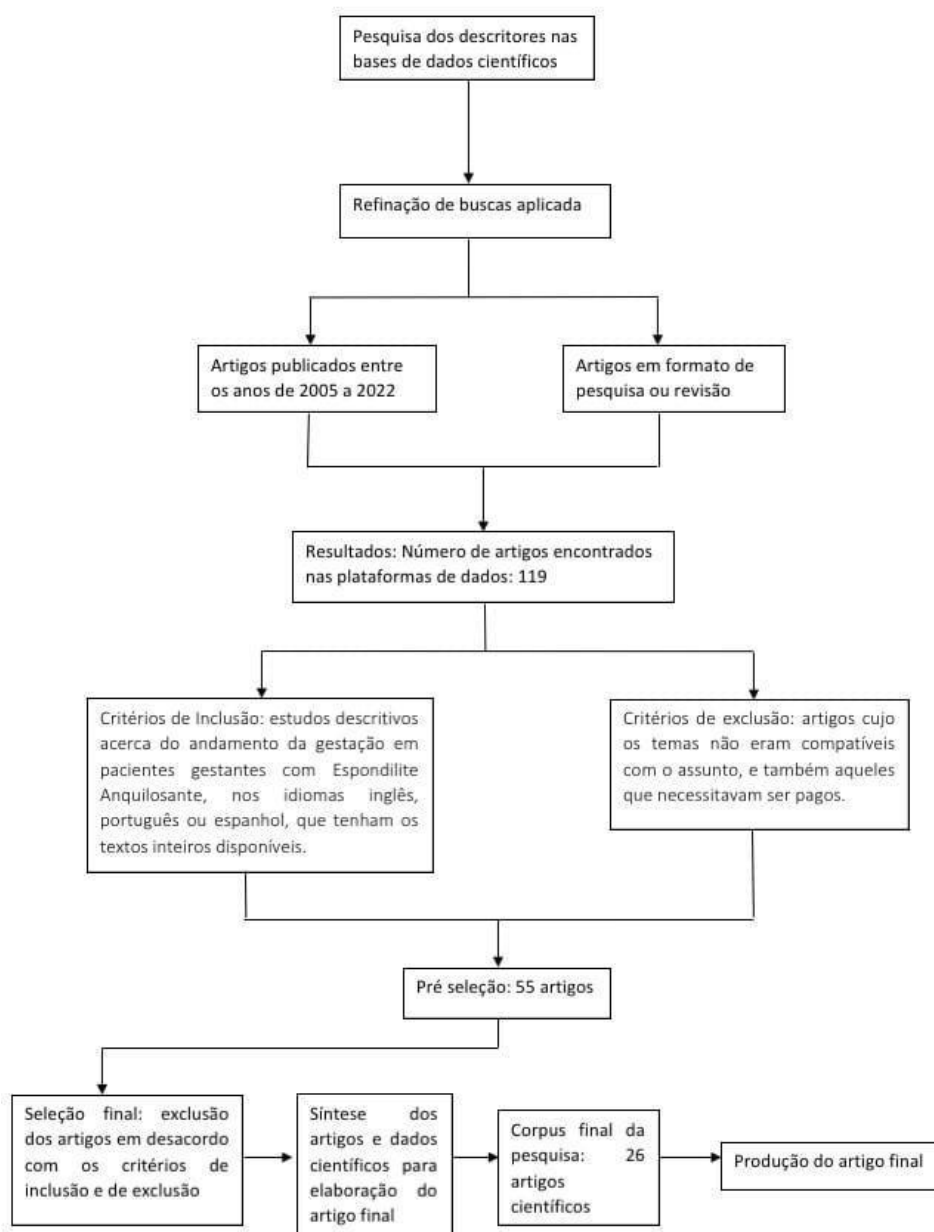
Os artigos selecionados foram obtidos através das bases de dados da PubMed, Scielo (Scientific Eletronic Library Online), Science Direct e PUCRS (Biblioteca Digital de Teses e Dissertações), através da realização de buscas pelos descritores

“espondilite anquilosante e gestação” (ankylosing spondylitis and pregnancy) espondilitis anquilosante y embarazo), “tratamento espondilite anquilosante na gestação”(treatment of ankylosing spondylitis in pregnancy/ tratamiento de la espondilitis anquilosante en el embarazo), “complicações da espondilite anquilosante na gestação” (complications of ankylosing spondylitis in pregnancy/ complicaciones de la espondilitis anquilosante en el embarazo), “fatores de risco da gestação com espondilite anquilosante” (risk factors of pregnancy with ankylosing spondylitis/factores de riesgo para el embarazo con espondilitis anquilosante), e o período de buscas foi entre fevereiro a maio de 2022 e a seleção dos artigos foi baseada no título e resumo do trabalho.

Para a elaboração desta pesquisa foram utilizados artigos científicos publicados entre os anos de 2005 a 2022 que tiveram relevância para o desenvolvimento do trabalho, com critérios de inclusão pautados em estudos descritivos acerca do andamento da gestação em pacientes gestantes com Espondilite Anquilosante, nos idiomas inglês, português ou espanhol, que tenham os textos inteiros disponíveis. Como critério de exclusão, foram desconsideradas artigos cujo os temas não eram compatíveis com o assunto, e também aqueles que necessitavam ser pagos. Então nesta etapa foram encontrados 119 artigos.

Após a construção da primeira etapa de escolha dos artigos, foram pré-selecionados 55 artigos científicos, e na segunda etapa, foram escolhidos criteriosamente 26 artigos, para a fundamentação do trabalho, atendendo aos requisitos de inclusão previamente propostos.

Figura 1 – Fluxograma de seleção dos artigos.



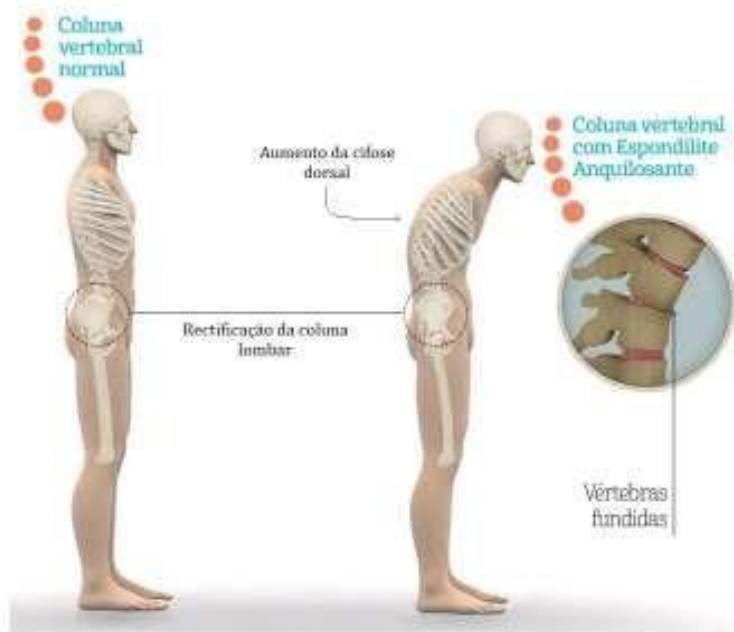
Fonte: Autores.

3. Desenvolvimento

A Espondilite Anquilosante (EA), faz parte de um grupo de doenças inflamatórias, chamadas de espondiloartrites (EpA), o qual é composto pelas doenças, artrite psoriásica, doenças inflamatórias intestinais (DII), a artrite reativa e a espondiloartrite indiferenciada. Essas doenças possuem em comum características fenotípicas, manifestações clínicas e marcadores genéticos, além de serem doenças inflamatórias sistêmicas crônicas. Elas podem ser divididas em dois grupos, EpA axial ou EpA periférico. Na EpA axial ocorre o comprometimento da coluna vertebral e articulações sacrílicas (Figura 1), e na EpA periférica ocorre manifestações de articulações periféricas, como artrite, entesite ou dactelite, juntamente com uns mais fatores, como psoríase, DII, uveíte, entre outros. (Rabelo, 2016).

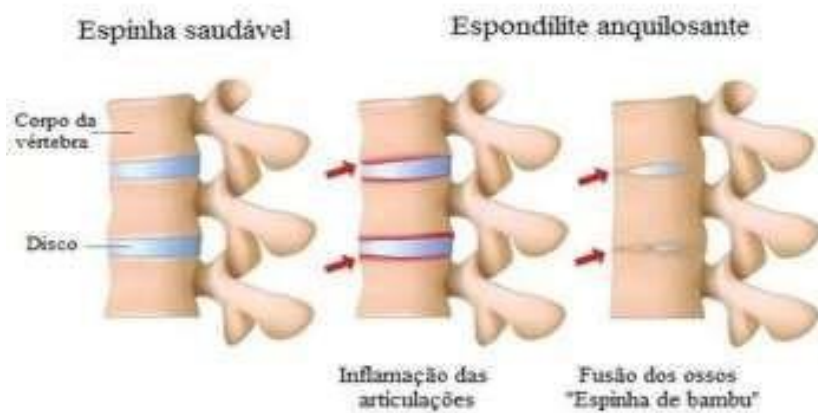
O principal acometimento da espondilite anquilosante é na coluna vertebral e sacrílicas. (Barros et al, 2013).

Figura 2 - Ilustração das alterações biomecânicas da coluna vertebral em indivíduos com Espondilite Anquilosante.



Fonte: Soares (2017).

Figura 3 - Representação ilustrativa da Espondilite Anquilosante.



Fonte: Soares (2017).

3.1 Origem e desenvolvimento

Embora ainda não se saiba o motivo pelo qual os pacientes desenvolvem a doença, algumas hipóteses já foram abordadas.

Sabe-se que o fator genético HLA-B27 está associado diretamente com a EA, porém, alguns estudos indicam que o HLA-B27 isolado não é suficiente para ocasionar a inflamação. Alguns outros genes também estão envolvidos no risco de desenvolver a espondilite anquilosante, como ERAP1, IL-23R, IL-1A e STAT-3 (Jethwa & Bowness, 2016).

As células Th17 constituem um subconjunto de células T auxiliares, que geram IL-17, IL-6, IL-22, IL-26, interferon (IFN) - γ e fator de necrose tumoral (TNF) - α , que são citocinas pró-inflamatórias. Além disso, pesquisas mostram, que pacientes portadores de EA possuem uma alta associação com genes presentes na via Th17, especialmente a IL-23, pois, segundo estudos, há uma incidência maior de células positivas para IL-23 na medula subcondral dos pacientes, além de níveis séricos de IL-17 e IL-23 aumentados e elevações das concentrações de IL-23 no líquido sinovial (Jethwa & Bowness, 2016).

A citocina IL-17 apresentou aumentar a exposição de células T, fazendo com que células como fibroblastos, células endoteliais, macrófagos e células epiteliais produzam mediadores pró-inflamatórios, como o IL-1, IL-6, TNF- α e quimiocinas. Essa citocina (IL-17), apresenta seu funcionamento especialmente durante a fase efetora de uma resposta inflamatória. (Jethwa & Bowness, 2016).

A IL-23 é uma citocina integrante da IL-12, e é sintetizada principalmente por células mieloides ativadas, células endoteliais e células epiteliais, e medeia a sinalização, através do seu complexo receptor heterodimérico de IL-23. Foi identificada com um gatilho e condutor das respostas do Th17, sendo que a ativação de células T junto com a IL-23 leva a expansão de células Th17, gerando um aumento nos níveis de IL-17. A IL-23 pode induzir a secreção de IL-17 por células não-T na presença de um processo inflamatório, entretanto, por mais que seja essencial em uma inflamação, a IL-23 não é necessária em respostas inflamatórias sistêmicas (Jethwa & Bowness, 2016).

3.2 Diagnóstico

O diagnóstico da EA é feito através de exames de imagem, sendo a melhor escolha a Ressonância Magnética (RM), e exames laboratoriais. Na ressonância magnética é possível observar alterações como edema, erosão, infiltração gordurosa, sacroileíte e anquilose. Mas para que seja um diagnóstico definitivo, é preciso observar alteração na ressonância magnética e pelo menos dois ou mais critérios clínicos, como dor lombar por mais de três meses, rigidez matinal, dor periférica e limitação da motilidade da coluna lombar e/ou torácica (Soares, 2017).

Além disso, a presença de sacroileíte e a presença do HLA-B27 aumenta para 92% a especificidade e sensibilidade diagnóstica, em comparação a apenas o exame de imagem (Barros et al, 2013).

À medida que a doença progride, os pacientes desenvolvem incapacidade para a realização de atividades diárias e profissionais, que podem resultar na perda de produtividade em curto e longo prazo (Machado, 2015).

Para análise da atividade da doença e a capacidade funcional do paciente, foram desenvolvidos índices *Bath* a fim de auxiliar e facilitar o médico durante o acompanhamento. São eles: BASDAI: Bath Ankylosing Espondylitis Disease Activity Index, BASFI: Bath Ankylosing Espondylitis Functional Index e BASMI: Bath Ankylosing Espondylitis Metrology Index (Soares, 2017).

O método BASDAI é composto por um questionário que permite avaliar a atividade da doença. Esse questionário é composto por seis perguntas, nas quais o paciente dá um valor de zero (ausente) a dez (muito intenso) a cada pergunta. Essas perguntas são relacionadas a fadiga, dor, edema, desconforto e rigidez (Soares, 2017).

O método BASFI, possibilita avaliar a capacidade funcional do paciente, onde é possível ver o quanto a doença está afetando em suas tarefas do dia a dia. Também é realizado através de um questionário, onde o paciente apresenta respostas de

zero (fácil) a dez (impossível) a cada pergunta. Esse questionário compreende questões com exemplos de coisas simples que ocorrem diariamente, como calçar meias, dobrar-se para pegar um objeto no chão, esticar-se para pegar algo, levantar-se de um acento sem os braços ou ajuda, entre outras. Já o método BASMI permite avaliar como está a mobilidade do paciente. Este método é avaliado através de medições feitas com o paciente realizando algumas tarefas (Soares, 2017).

Além disso, também tem o critério ASDAS (*Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score*), que também permite avaliar a atividade da doença, através de algumas perguntas feitas no método BASDAI, mais a avaliação de exames laboratoriais marcadores inflamatórios, como Proteína C Reativa (PCR) e Velocidade de Hemossedimentação (VHS) (Soares, 2017).

3.3 Tratamento

O tratamento utilizado na espondilite anquilosante é composto por tratamento farmacológico e não farmacológico. O não farmacológico inclui atividades físicas e fisioterapias com a função de reabilitação postural e muscular do paciente, além disso, faz com que ele se mantenha fisicamente ativo, com o intuito de diminuir a perda da função articular. Já o tratamento farmacológico, é realizado com medicamentos como metotrexato e sulfassalazina, que podem ser usados no caso de comprometimento articular periférico, porém não impedem que a doença progrida. Os AINEs (anti-inflamatórios Não Eteroides) também são muito utilizados, a fim de reduzir os sintomas e controlar a inflamação, porém seu uso prolongado pode trazer malefícios aos pacientes (Rabelo, 2016).

Caso o paciente não tenha boa resposta aos AINEs, outra opção é uso de medicamentos que contém corticoides, porém, também pode acarretar outros problemas e efeitos adversos, tanto na mãe quanto no feto. No último trimestre, no feto, pode estar associado ao fechamento prematuro do ducto arterial, o que pode acarretar hipertensão pulmonar neonatal, diminuição do líquido amniótico, causado pela redução do débito urinário fetal, enterocolite necrotizante e hemorragia intracraniana. Na mãe, pode haver relação com o trabalho de parto prolongado e hemorragia no pós-parto (Rabelo, 2016).

Há também os medicamentos biológicos inibidores do fator de necrose tumoral (TNFi), como infliximabe, adalimumabe, etanercepte, golimumabe e certozumabe (Quadro 1). Esses por sua vez, são eficazes contra o processo inflamatório, reduzindo sua atividade. Eles agem nos sítios axiais, nas articulações periféricas e nas enteses. Esses medicamentos são ótimos para o tratamento da doença, porém, pode haver intolerância no uso da medicação, além da perda da eficácia durante o tratamento, fazendo com o que o paciente não entre em remissão da doença, ou seja, não evita que haja uma progressão da mesma, podendo levar a danos estruturais (Rabelo, 2016).

Entretanto, são os melhores, e os quais possuem maior influência quanto a melhora da qualidade de vida dos doentes (Carnovale et al, 2021).

Quadro 1 - Diferenciação entre os Anti-TNF.

ADALIMUMABE	Anti-TNF: inibe o fator de necrose tumoral alfa (TNF α) ao se ligar aos receptores de TNF na superfície celular	VIA DE ADMINISTRAÇÃO E POSOLOGIA: Injeção Subcutânea – 40mg a cada 14 dias, por tempo indeterminado.
CERTOLIZUMABE PEGOL	Anti-TNF: inibe o fator de necrose tumoral alfa (TNF α) ao se ligar às formas de TNF α solúvel e associada à membrana	VIA DE ADMINISTRAÇÃO E POSOLOGIA: Injeção Subcutânea – Dose de 400mg nas semanas 0, 2 e 4 e, em seguida, 200mg a cada 14 dias. Dose de manutenção: 400mg a cada 4 semanas.
ETANERCEPTE	Anti-TNF: inibe o fator de necrose tumoral alfa (TNF α) ao se ligar à forma solúvel do TNF α e ao TNF α ligado à superfície celular	VIA DE ADMINISTRAÇÃO E POSOLOGIA: Injeção Subcutânea – 25mg 2 vezes por semana ou 50mg semanalmente, por tempo indeterminado.
GOLIMUMABE	Anti-TNF: inibe o fator de necrose tumoral alfa (TNF α) ao se ligar às formas solúvel e transmembrana de TNF α	VIA DE ADMINISTRAÇÃO E POSOLOGIA: Injeção Subcutânea – Dose de 50 mg uma vez por mês.
INFLIXIMABE	Anti-TNF: inibe o fator de necrose tumoral alfa (TNF α) ao se ligar às formas solúvel e transmembrana de TNF α	VIA DE ADMINISTRAÇÃO E POSOLOGIA: Infusão Intravenosa – doses de 3mg/kg nas semanas 0, 2 e 6 e, em seguida, a cada 8 semanas como dose de manutenção.

Fonte: Relatório de Recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS – CONITEC – 12, 2012.

3.4 Características Gerais e Gestação

Uma das principais características da EA, é que costuma ter seu início em adultos jovens, antes dos 30 anos de idade, coincidindo com o período fértil. Portanto, há possibilidade de mulheres engravidarem enquanto doentes (Barros et al., 2005).

Alguns estudos indicam, que mulheres grávidas, portadoras de EA, possuem maior chance de desenvolverem algumas complicações, como parto prematuro, pequeno para idade gestacional (PIG), pré-eclâmpsia, anomalias congênitas, aborto espontâneo e morte neonatal (Maguire et al., 2020).

Além disso, o índice de partos cesarianas são maiores em pacientes que possuem a doença do que em pacientes saudáveis. Isso pode estar relacionado a dor nas articulações sacrilíacas, idade materna avançada, pré-eclâmpsia, tempo da doença e parto prematuro (Lee et al. 2020).

Diferente de outras doenças autoimune, como a artrite psoriática, por exemplo, que tende a diminuir sua atividade durante a gestação, algumas pesquisas indicam que a EA é menos previsível durante a gestação, podendo apresentar piora dos sintomas durante a gestação e no pós-parto (Genest et al., 2018).

Além disso, durante a gestação, ocorrem várias mudanças no corpo materno, a fim de se preparar para esse período. Essas alterações podem ser mecânicas no esqueleto, pela ação hormonal, com o intuito de afrouxar os ligamentos, ou mudanças biomecânicas, que promovem mudanças estruturais na estática e ação do esqueleto. Todas essas alterações colaboram para que a mulher sinta dor e desconforto durante a gestação, e além de influenciar no seu equilíbrio (Mann et al., 2010).

Como durante o período gestacional a mulher já costuma sentir dor lombar e na região sacrilíaca por conta dessas alterações, o fato de possuir EA acaba intensificando esses sintomas (Smith et al., 2020).

O grande problema, é que ainda não há dados sobre o progresso da doença durante o período gestacional. Além disso, o uso de medicamentos biológicos durante esse período é desaconselhável na grande maioria das vezes por causa da falta de estudos que comprovem sua segurança tanto para a mãe quanto para o bebê, fazendo com que, na maioria das vezes, a doença fique ativa (Smith et al., 2020).

Devido à escassez de informações sobre a segurança fetal com uso de medicamentos biológicos durante a gestação, torna-se uma difícil decisão a prescrição a continuidade do tratamento durante esse período. Por este motivo, muitos médicos acabam interrompendo o tratamento da paciente (Desai, et al. 2016).

O uso dos medicamentos TNFi, trazem muitos benefícios para a paciente durante a gestação, como redução da atividade da doença e do risco de surto durante a gestação e no pós-parto, porém na maioria das vezes, é optado pela descontinuidade do tratamento devido à falta de estudos sobre sua segurança nesta fase (Genest, 2018).

O único medicamento TNFi que não possui a capacidade de atravessar a placenta é o certolizumab, todos os outros, conseguem atravessar a placenta durante o segundo e terceiro trimestre da gestação e é possível detectá-los no sangue do cordão umbilical. Ainda não é possível saber se essa transferência medicamentosa acarreta em prejuízos ao feto. Há relatos de um risco maior de complicações com o bebê, porém em outros estudos com pacientes com doença inflamatória intestinal (DII), não apresentam presença de um aumento de anomalias congênitas, ou outro problema, mesmo com o uso do medicamento durante a gravidez (Genest, 2018).

Por serem medicamentos imunossupressores, eles agem diretamente no sistema imune dos pacientes, interferindo no seu funcionamento, e com isso, acaba aumentando o risco de infecções graves. Como na gravidez, já ocorre alterações no sistema imunológico materno, as pacientes acabam ficando mais vulneráveis, e com o uso desses medicamentos, mais suscetível a adquirir infecções mais graves. Mulheres grávidas, geralmente acabam sendo excluídas dos testes clínicos por questões éticas, e por consequência, acarreta a falta de informações sobre o uso desses medicamentos na gestação (Carnovale et al, 2021). Porém, entender o risco de uma paciente gestante quando exposta a medicamentos imunossupressores, de desenvolver infecções graves, é extremamente importante, pois contribuiria muito para escolha do tratamento durante essa fase (Desai, et al. 2016).

Algumas pesquisas indicam que a descontinuidade do tratamento durante a gestação, apresentam alta chance de a doença ficar ativa durante a gravidez, com piora de seus marcadores inflamatórios entre o segundo e terceiro trimestre (Van Den Brandt, et al. 2017).

Em um estudo, o uso dessa classe de medicamentos não foi relacionado com o aumento de partos prematuros, malformações ou atraso no desenvolvimento mesmo durante o uso na gestação. Além disso, uma pesquisa feita pela *European Alliance of Associations for Rheumatology*, apontou que é seguro o uso dos medicamentos anti-TNF durante o primeiro e segundo trimestre da gestação, e também na lactação. Sendo que o Infliximabe e Adalimumabe é recomendado até a 20^o semana de gestação e o Etanercept até 30^o-32^o semanas (Genest et al, 2018).

Recomenda-se também, que pacientes que usam o medicamento Golimumabe, considerem sua troca por outras alternativas, uma vez que possui poucas evidências sobre seu uso neste período (Carnovale et al, 2021).

A Sociedade Britânica de Reumatologia (BSR), também recomenda o uso do Infliximabe, porém apenas até a 16^o semana de gestação, e os medicamentos etanercept e adalimumabe até o final do segundo trimestre. E tanto a BSR como a EULAR, aprovam o uso do certolizumab durante toda a gestação (Carnovale et al, 2021).

Mesmo com bons resultados quanto ao uso desses medicamentos durante a gravidez, é necessário a realização de mais pesquisas, a fim de proporcionar evidências mais robustas sobre essa interação. Pois, principalmente para os medicamentos biológicos mais recentes, há muito pouco estudo disponível, o que não permite avaliar corretamente a segurança e eficácia desses agentes (Carnovale et al, 2021).

Muitos outros tipos de medicamentos são utilizados por gestantes. Mais de 80% das mulheres grávidas fazem uso de algum tipo de fármaco, e muitos deles não são liberados para essa população específica, por não terem sido testados (Carnovale et al, 2021).

Outra preocupação, é o fato de se ter poucas pesquisas sobre o risco de infecções na criança, quando o tratamento não é interrompido durante a gestação, uma vez que muitos deles possuem a característica de atravessar a placenta. Como o infliximabe,

adalimumabe e golimumab são anticorpos monoclonais completos, eles conseguem atravessar a placenta já no primeiro trimestre de gestação, aumentando sua intensidade no final do segundo trimestre, e assim por diante. O etanercept, é um fragmento Fc do anticorpo e também possui a habilidade do transporte transplacentário. Já o Certolizumab-pegol é um fragmento Fab' de anticorpo PEGuilado, e não contém o fragmento Fc, consequentemente, não possui a habilidade de atravessar a placenta. As pesquisas realizadas sobre a passagem do medicamento TNFi para o feto acaba sendo variável, uma vez que algumas delas apresentam um número aumentado da frequência de infecção após terem sido expostos ao medicamento, e em outras não há esse relato (Bröms et al. 2020).

Bröms (2020) aponta que, o uso de TNFi durante a gestação tem ligação com o acréscimo de infecções pediátricas, especialmente nos primeiros 12 meses de vida da criança, comparado com outro tratamento sistêmico. Porém, os riscos foram diminuindo com o aumento da idade da criança. Além disso, eles estavam presentes mesmo que a descontinuidade do tratamento no terceiro trimestre, e também não houve aumento quando o tratamento incluía medicamentos sistêmicos. Contudo, o estudo afirma que os resultados são tranquilizadores em relação ao tratamento mesmo no terceiro trimestre, especialmente se a pausa do mesmo acarrete prejuízos a gestante, como ativação da doença.

Para que se mantenha um acompanhamento dos estágios da doença antes da gestação, faz-se necessário realizar exames de imagem, como Ressonância Magnética da coluna vertebral em específico da região lombar. Também exames laboratoriais como PCR e VHS para acompanhar os níveis de inflamação da EA, e caso o paciente esteja em tratamento medicamentoso se faz necessário o acompanhamento com outros exames como Transaminase Oxalacética, Gama- Glutamil Transferase (GGT), Ureia, Creatinina, Hemograma com contagem de Plaquetas, Transaminase Pirúvica e Vitamina D, com intuito de acompanhar se a medicação estaria sobrecarregando outros fatores, como fígado e rins, e para gestantes se faz rotina apenas os exames sanguíneos (Ministério Da Saúde, 2018).

Gestantes com a doença em estágio avançado, podem ter ainda mais dificuldade na hora do parto. No caso do parto normal, o envolvimento ósseo pélvico acaba dificultando o processo do parto, podendo gerar problemas tanto para a mãe quanto para o bebê, necessitando da realização de uma cesariana (Hoffman, Zaphiratos, Girard, Boucher & Crochetière, 2012).

Por ser uma doença Multissistêmica capaz de afetar várias regiões do corpo, especialmente da coluna, a necessidade de anestésias de uma forma geral, podem se tornar um desafio em caso de cirurgias. No caso da necessidade de anestesia geral, é difícil caso a mobilidade cervical esteja comprometida, ou então com a abertura bucal limitada se houver alguma restrição na articulação temporomandibular. Além disso, o envolvimento extra-articular também pode complicar a administração da anestesia geral (Oliveira, 2007; Hoffman et al. 2012).

No caso de cesarianas, as anestésias regionais podem se tornar um desafio em gestante com EA, por poderem apresentar algumas restrições e/ou anormalidades na coluna vertebral, impedindo a ação da anestesia epidural. A calcificação de ligamentos, impedindo que a anestesia se propague ou então falha da colocação do cateter por arquiteose das vértebras, ou flexão restrita da coluna lombar podem ser alguns dos motivos de falha dessa anestesia. Uma alternativa em caso de falha da anestesia epidural, é a inserção de um cateter intratecal para infusão da raquianestesia contínua, pois também é um meio confiável, eficiente e seguro quanto a uma anestesia regional, podendo prosseguir com a cesariana normalmente (Hoffman et al. 2012).

A utilização deste tipo de anestesia, não é um método novo, porém ela caiu em desuso após relato de graves sequelas neurológicas em pacientes. Outras desvantagens deste método são descritas, como o uso dos opióides intratecais causarem alterações nos batimentos cardíacos fetais quando administrada este tipo de anestésico. Considera-se que isso aconteça devido à hiperatividade uterina motivada por uma queda súbita de catecolaminas maternas por causa da analgesia com início rápido. Esta alteração cardíaca (bradicardia) é observada em 10-15% dos casos, porém, não há indícios de dano fetal. Outra questão abordada, é dia as pacientes gestantes, expostas a esse tipo de anestésico, correm risco maior de desenvolver uma Doença por Depósito de Pirofosfato de Cálcio (CPPD), entretando, acredita-se que ao manter cateteres intratecais *in situ* por 24 horas, diminua a chance

do desenvolvimento desta patologia. E uma pesquisa recente mostrou que não há diferença no surgimento de cefaleia ou no uso de tampão sanguíneo caso os cateteres fiquem mantidos por 24 horas (Hoffman et al. 2012).

Por esses motivos, é muito importante que essas pacientes passem por uma avaliação com o anesthesiologista durante a gestação, para que ele e o médico obstetra elaborem uma melhor conduta (Oliveira, 2007).

Portanto, devido todas as complicações possíveis, é importante que a mulher portadora da doença seja cautelosamente informada quanto a possível evolução da doença e os problemas que poderão acontecer durante a gestação. Além disso, deve-se ter cuidado ao liberar a paciente para uma possível gestação, avaliando se não há acometimentos em articulações que possam interferir nesse período (Barros et al., 2005).

4. Resultados e Discussão

Lee et al (2019) abordam em seu estudo, que a maior parte das gestantes apresentaram um surto da doença após 6 meses do parto, que pode ter relação com a mudança da rotina, além disso também apresentaram uma atividade avançada da EA durante a gravidez.

Ursin et al., (2018) em sua pesquisa, apontaram que mulheres que fizeram uso de medicamentos AINEs e/ou corticoides durante a gestação tiveram uma maior atividade da doença quando comparado as gestantes que não fizeram uso desta medicação. Em relação aos medicamentos biológicos TNFi, a maioria suspendeu durante o período gestacional, mas, 5% delas, continuaram seu uso, e após um estudo comparativo, mostrou que as mulheres que continuaram com o TNFi durante a gravidez tiveram uma menor atividade da doença, mais que mesmo assim, não se obteve uma diferença significativa em relação às que não fizeram uso, sendo avaliada pelo método BASDAI.

Segundo Lee et al (2020), as taxas de cesarianas de pacientes com EA são maiores quando comparadas com pacientes sem a comorbidades. Esta informação pode estar relacionada com o fato de que essas pacientes têm maior prevalência de complicações durante a gestação, e tendem a serem expostas a medicamentos durante a gravidez. Aponta ainda que os maiores fatores ligados a escolha da cesariana estão associados a idade materna, o tempo da doença, se é o primeiro parto, parto prematuro, pré-eclâmpsia, tempo de doença e o tipo de tratamento que a paciente está sendo submetida, uma vez que os usos de corticoides também estão associados ao aumento de cesariana em pacientes com EA. Além disso, a gravidade da doença e a existência de sintomas que necessitam de tratamentos mais longos, também afetam a escolha do parto.

Para Park et al., (2022), mulheres gestantes que possuem doenças reumáticas, são consideradas gestações de alto risco. Isso porque estão mais propensas a terem surtos da doença durante a gravidez, além de maiores chances de outras complicações. De acordo com pesquisas, na EA, complicações como parto prematuro e pequeno para idade gestacional são os mais relatados. Considerando as complicações fetais, o baixo peso ao nascer (BPN) foi o resultado mais prevalente encontrado em gestantes com EA. Já pequeno para idade gestacional (PIG) é o resultado fetal menos prevalente nessas pacientes, de acordo com Maguire et al., (2022). Mulheres gestantes, apresentam maior vulnerabilidade devido a alterações imunológicas que acontecem durante a gravidez, por isso, quando a gestante faz uso de medicamentos imunossupressores, ficam ainda mais propensas a desenvolverem infecções graves. Conforme o estudo feito por Desai e colegas (2017), mulheres grávidas que possuem doenças autoimunes e que fizeram uso de esteroides, não biológicos e fator de necrose tumoral, não tiveram um risco significativo de infecções graves. Porém, o uso de esteroides na gestação é considerado um fator de risco, independente de infecções graves.

A crescente necessidade de estudos que investiguem a segurança de medicamentos durante a gestação, que não causem efeitos adversos tanto para a mãe quanto para o feto é certa. Carnovale et al (2021) aponta que o uso de medicamentos biológicos durante a gravidez não causa um aumento significativo de riscos e complicações entre essas pacientes, sendo assim, tranquilizadoras.

Vale ressaltar que essas informações ainda não são claras, uma vez que o número de estudos clínicos é limitado.

5. Considerações Finais

Embora sejam raras as informações sobre a Espondilite Anquilosante na Gestação, é uma doença autoimune que não existe uma cura prevista, mas são diversos os tratamentos já existentes, porém associados a gestação não se tem estudos sobre o desenvolvimento desses medicamentos biológicos em relação ao feto, visto que, muitos se transferem via placentária. Porém quanto a pausa desse medicamento neste período pode haver prejuízos no tratamento, trazendo como consequência o agravamento da doença para a mãe.

Após o término do trabalho, obteve-se a certeza da necessidade de mais estudos que comprovem a segurança de medicamentos imunobiológicos durante o período gestacional e no pós-parto, evitando a interrupção do tratamento, e consequentemente a ativação da doença. Muitos são os desafios que garantam uma pesquisa segura tanto para a mãe quanto para o feto, contudo, é fundamental tal estudo, a fim de garantir que este período seja mais tranquilo.

Referências

- Barros, P. D. S., Bértolo, M. B., & Samara, A. M. (2005). Perfil Gestacional na Espondilite Anquilosante. *Revista Brasileira de Reumatologia*, v. 45(3), p. 103-106. doi.org/10.1590/S0482-50042005000300003.
- Barros, S., Degraça, P., Keiserman, M., Meirelles, E. S., Pinheiro, M. M., Ximenes, A. C., ... & Gonçalves, C. R. (2013). Recomendações sobre diagnóstico e tratamento da espondilite anquilosante. *Revista Brasileira de Reumatologia*. v. 53(3), p. 242-257.
- Bröms, G., Kieler, H., Ekblom, A., Gissler, M., Hellgren, K., Leinonen, M. K., Pedersen, L., Schmitt-Egenolf, M., Toft Sørensen, H., & Granath, F. (2020). Paediatric infections in the first 3 years of life after maternal anti-TNF treatment during pregnancy. *Aliment Pharmacol Ther*. p. 843-854. doi: 10.1111/apt.15971.
- Carnovale, C., Parisi, F., Battini, V., Zavatta, A., Cheli, S., Cattaneo, D., Gringeri, M., Mosini, G., Guarnieri, G., Cammarata, G., & Cetin, I. (2021). The use of biological agents in pregnant women affected by autoimmune disorders: *Why we need more research of this neglected area*. *Pharmacological Research*. v. 171. 171:105786. doi: 10.1016/j.phrs.2021.105786.
- Desai, R. J., Bateman, B. T., Huybrechts, K. F., Paterno, E., Hernandez-Diaz, S., Park, Y., Dejene, S. Z., Cohen, J., Mogun, H., & Kim, S. C. (2017). Risk of serious infections associated with use of immunosuppressive agents in pregnant women with autoimmune inflammatory conditions: cohort study. *BMJ*. p. 895. doi: 10.1136/bmj.j895.
- Desai, R. J., Huybrechts, K. F., Bateman, B. T., Hernandez-Diaz, S., Mogun, H., Gopalakrishnan, C., Paterno, E., & Kim, S. C. (2016). Brief Report: Patterns and Secular Trends in Use of Immunomodulatory Agents During Pregnancy in Women With Rheumatic Conditions. *Arthritis Rheumatol*. p. 1183-9. doi: 10.1002/art.3952.
- Genest, G., Spitzer, K. A., & Laskin, C. A. (2018) Maternal and Fetal Outcomes in a Cohort of Patients Exposed to Tumor Necrosis Factor Inhibitors throughout Pregnancy. *J Rheumatol*. p. 1109-1115. doi: 10.3899/jrheum.171152.
- Hoffman, S.L., Zaphiratos, V., Girard, M.A., Boucher, M., & Crochetière, C. (2012). Failed epidural analgesia in a parturient with advanced ankylosing spondylitis: a novel geexplanation. *Can J Anaesth*. p. 871- 874. doi: 10.1007/s12630-012-9745-1.
- Jethwa, H., & Bowness, P. (2016) The interleukin (IL)-23/IL-17 axis in ankylosing spondylitis: new advances and potentials for treatment. *Clinical and experimental immunology*. v. 183 (1), p. 30-36. doi: 10.1111/cei.12670.
- Lee, J. S., Oh, J. S., Kim, Y. J., Hong, S., Lee, C. K., Yoo, B., & Kim, Y. G. (2019). Effects of Pregnancy and Delivery Methods on Change in Ankylosing Spondylitis Treatment Using the Korean Health Insurance Review and Assessment Service Claims Database. *J Korean Med Sci*, p. 34-37. doi: 10.3346/jkms.2019.34.e238.
- Lee, J. S., Oh, J. S., Kim, Y. J., Hong, S., Lee, C. K., Yoo, B., & Kim, Y. G. (2020). Reasons for the High Cesarean Delivery Rate among Women with Ankylosing Spondylitis: Using the Korean National Health Insurance Database. *J Rheumatol*. p. 668-673. doi: 10.3899/jrheum.190754.
- Machado, A. A. M. (2015) Análise farmacoepidemiológica e farmacoeconômica do tratamento da espondilite anquilosante com os bloqueadores do fator de necrose tumoral (TNF), Tese (Mestrado) - *Programa de Pós-Graduação em Saúde Pública da Universidade Federal de Minas Gerais*, Minas Gerais. v. 167.
- Maguire, S., O'Dwyer, T., Mockler, D., O'Shea, F., & Wilson, F. (2020). Pregnancy in axial spondyloarthritis: A systematic review & meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum*. p.1269-1279. doi: 10.1016/j.semarthrit.2020.08.011.
- Maguire, S., Wilson, F., Gallagher, P., Mohamed, M. M., Maher, S., & O'Shea, F. (2022). What to expect when women with axial spondyloarthritis are expecting: Prevalence of complications of pregnancies in women with axial spondyloarthritis. *Semin Arthritis Rheum*. doi: 10.1016/j.semarthrit.2022.151993.
- Mann, L., Kleinpaul, F. J., Mota, B. C., & Santos, G. S. (2010). Alterações biomecânicas durante o período gestacional: uma revisão. *Motriz Rio Claro*, v.16(3)3 p.730-741. doi.org/10.5016/1980-6574.2010v16n3p730.

Oliveira, C. R. D. (2007). TSA Espondilite Anquilosante e Anestesia. *Revista Brasileira de Anestesiologia* v. 57(2), p. 214-222. doi.org/10.1590/S0034-70942007000200011.

Park, J. S., Chung, M. K., Lim, H., Lee, J., & Lee, C. H. (2022). Risk of Pregnancy Complications and Low Birth Weight Offsprings in Korean Women With Rheumatic Diseases: A Nationwide Population-Based Study. *J Korean Med Sci*, p. 18. doi: 10.3346/jkms.2022.37.e18.

Portaria conjunta n. 25, de 22 de outubro de 2018. (2018), Aprova o protocolo clínico e diretrizes terapêuticas da Espondilite Anquilosante. Recuperado de: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/protocolos/20210428_pcdt-espondilite-ancilosante-1.pdf

Rabelo, C. F. (2016). Perfil de citocinas em pacientes com espondilite anquilosante. *PUCRS Biblioteca Digital de Teses e Dissertações*. Recuperado de: <https://tede2.pucrs.br/tede2/handle/tede/6993>.

Relatório de Recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS- CONITEC (2012) Medicamentos biológicos (Infliximabe, etanercept, Adalimumabe, rituximabe, abatacept e certolizumabe pegol) parao tratamento da artrite Reumatóide. Recuperado de: <file:///D:/usuario/Downloads/biologicos-artriterreumatoide-final.pdf>.

Rocha, D., & Deusdará, B. (2005). Análise de Conteúdo e Análise do Discurso: aproximações e afastamentos na (re) construção de uma trajetória. *ALEA*. v. 7. n.2. p. 305 - 322.

Soares, A.C.E.S. (2017). Métrica vertebral: Alterações biomecânicas da coluna vertebral em indivíduos com Espondilite Anquilosante. *Repositório universidade nova*. Recuperado de: <https://run.unl.pt/handle/10362/27912>

Souza, M. T., Silva, M. D., & Carvalho, R. (2010). Revisão integrativa: oque é e como fazer. *Einstein*. v.8. n.1. p.102-106.

Smith, C.J.F., Bandoli, G., Kavanaugh, A., & Chambers, C. D. (2020). Birth Outcomes and Disease Activity During Pregnancy in a Prospective Cohort of Women With Psoriatic Arthritis and Ankylosing Spondylitis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. p. 1029-1037. doi: 10.1002/acr.23924.

Ursin, K., Lydersen, S., Skomsvoll, J. F., & Wallenius, M. (2018). Disease activity during and after pregnancy in women with axial spondyloarthritis: a prospective multicentre study. *Rheumatology (Oxford)*, p 1064-1071. doi: 10.1093/rheumatologia/key047.

Van den Brandt, S., Zbinden, A., Baeten, D., Villiger, P. M., Østensen, M., & Förger, F. (2017). Risk factors for flare and treatment of disease flares during pregnancy in rheumatoid arthritis and axial spondyloarthritis patients. *Arthritis Res Ther*. p.64. doi: 10.1186/s13075-017-1269-1.