

A ABORDAGEM OBSTÉTRICA EM PACIENTES PORTADORES DE ESCLEROSE MÚLTIPLA

THE OBSTETRIC MANAGEMENT IN PATIENTS WITH MULTIPLE SCLEROSIS

EL MANEJO OBSTÉTRICO EN PACIENTES CON ESCLEROSIS MÚLTIPLE

Maria Eduarda D'Avila Francisquine¹

Alice Machado de Sales Silva²

Oswaldo Luiz Aranda³

RESUMO: A Esclerose Múltipla (EM) é uma doença autoimune crônica que afeta o sistema nervoso central e pode influenciar a gestação, o parto e o pós-parto. A abordagem obstétrica em mulheres com EM requer cuidados específicos, considerando tanto os efeitos da doença quanto os impactos das terapias utilizadas para o seu controle. Esta revisão tem como objetivo discutir as particularidades da assistência obstétrica para pacientes com EM, abordando seus aspectos clínicos e terapêuticos. Foi realizada uma revisão da literatura através das principais bases de dados médicas utilizando os descritores “multiple sclerosis” e “pregnancy”, utilizando o operador booleano “AND”. Todos os artigos publicados entre 2015-2024 foram incluídos na análise primária. A gestação em mulheres com EM pode ser influenciada pela evolução da doença, o risco de exacerbações e os desafios no controle da medicação, especialmente durante o período gestacional. Estudos sugerem que a gravidez pode ter um efeito protetor temporário em algumas mulheres, com diminuição de surtos, mas o período pós-parto pode ser um momento crítico para recaídas. Além disso, o manejo das terapias, como a suspensão de medicamentos imunossupressores e o uso de alternativas seguras, deve ser cuidadosamente planejado. O parto, em geral, não apresenta grandes contraindicações, mas requer vigilância para complicações específicas da EM. Em conclusão, a abordagem obstétrica em mulheres com esclerose múltipla deve ser individualizada, levando em consideração a atividade da doença, as condições clínicas da paciente e a necessidade de terapias específicas.

Palavras-Chave: Esclerose Múltipla. Gestação. Assistência Perinatal.

ABSTRACT: Multiple Sclerosis (MS) is a chronic autoimmune disease that affects the central nervous system and can influence pregnancy, childbirth and the postpartum period. The obstetric approach in women with MS requires specific care, considering both the effects of the disease and the impacts of the therapies used for its control. This review aims to discuss the particularities of obstetric care for patients with MS, addressing its clinical and therapeutic aspects. A literature review was performed using the main medical databases using the descriptors “multiple sclerosis” and “pregnancy”, using the Boolean operator “AND”. All articles published between 2015-2024 were included in the primary analysis. Pregnancy in women with MS can be influenced by the progression of the disease, the risk of exacerbations and the challenges in medication control, especially during the gestational period. Studies suggest that pregnancy may have a temporary protective effect in some women, with a decrease in flare-ups, but the postpartum period can be a critical time for relapses. In addition, the management of therapies, such as the suspension of immunosuppressive medications and the use of safe alternatives, must be carefully planned. Delivery, in general, does not present major contraindications, but requires surveillance for complications specific to MS. In conclusion, the obstetric approach in women with multiple sclerosis should be individualized, taking into account the disease activity, the patient's clinical conditions and the need for specific therapies.

Keywords: Multiple Sclerosis. Pregnancy. Perinatal Care.

¹ Discente da Universidade de Vassouras.

² Discente da Universidade de Vassouras.

³ Docente, Universidade de Vassouras; Doutor em Medicina, Universidade Federal do Rio de Janeiro.

RESUMEN: La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad autoinmune crónica que afecta al sistema nervioso central y puede influir en el embarazo, el parto y el posparto. El abordaje obstétrico en mujeres con EM requiere cuidados específicos, considerando tanto los efectos de la enfermedad como los impactos de las terapias utilizadas para controlarla. Esta revisión tiene como objetivo discutir las particularidades de la atención obstétrica a las pacientes con EM, abordando sus aspectos clínicos y terapéuticos. Se realizó una revisión de la literatura a través de las principales bases de datos médicas utilizando los descriptores “esclerosis múltiple” y “embarazo”, utilizando el operador booleano “AND”. Se incluyeron en el análisis primario todos los artículos publicados entre 2015-2024. El embarazo en mujeres con EM puede La progresión de la enfermedad, el riesgo de exacerbaciones y los desafíos en el manejo de la medicación, especialmente durante el embarazo, pueden influir en el riesgo. Los estudios sugieren que el embarazo puede tener un efecto protector temporal en algunas mujeres, con menos brotes, pero el período posparto puede ser Es un momento crítico para las recaídas. Además, el manejo de las terapias, como la suspensión de los fármacos inmunosupresores y el uso de alternativas seguras, debe planificarse cuidadosamente. El parto, en general, no presenta contraindicaciones importantes, pero requiere vigilancia para la EM. Complicaciones específicas. En conclusión, el abordaje obstétrico en mujeres con esclerosis múltiple debe ser individualizado, teniendo en cuenta la actividad de la enfermedad, las condiciones clínicas de la paciente y la necesidad de terapias específicas.

Palabras-clave: Esclerosis Múltiple. Embarazo. Atención Perinatal.

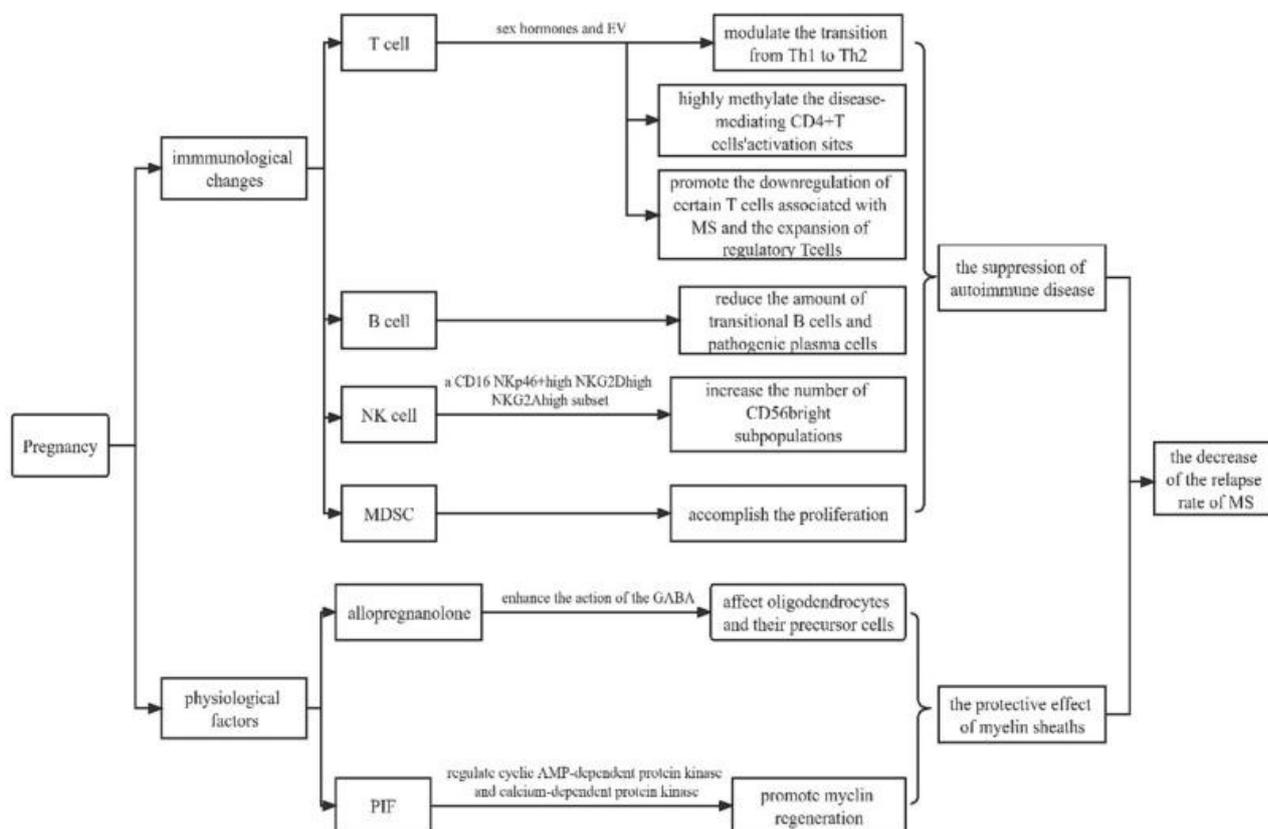
INTRODUÇÃO

A esclerose múltipla (EM) é uma doença inflamatória crônica do sistema nervoso central, caracterizada pela destruição da mielina, a camada de proteção dos nervos, levando a uma ampla gama de sintomas neurológicos. Lesões desmielinizantes inflamatórias da substância branca podem levar ao comprometimento do sistema sensorio-motor, sistema nervoso autônomo e habilidades cognitivas (MEIER, 2021). O córtex periventricular, proximal, nervo óptico, medula espinhal, Cerebelo e tronco cerebral são os sítios mais comumente afetados (DOSHI, 2016). Estudos recentes mostraram que vários fatores podem contribuir para o desenvolvimento da EM, como tabagismo, infecção pelo vírus Epstein-Barr (EBV), herpesvírus humano-6, e retrovírus endógenos humanos.

A maioria dos pacientes com EM é do sexo feminino, com uma proporção sexual atual de 3: 1, que está aumentando ao longo do tempo, e 90% dos pacientes estão entre 15 e 50 anos de idade. A suscetibilidade feminina à EM é principalmente devido a alterações epigenéticas específicas do sexo, alterações hormonais significativas durante a puberdade e fatores ambientais como menos exposição ao sol em comparação com os homens (SINTZEL et al, 2018).. A EM pode causar preocupações reprodutivas para mulheres em idade fértil, com uma pesquisa com 332 pacientes com EM (271 mulheres) indicando que esses pacientes são mais propensos a serem sem filhos do que a população em geral. Entre esses pacientes, 56% relataram que a doença afetou suas decisões reprodutivas, com 21% mudando significativamente o

momento e o número de gestações e 14% decidindo não ter filhos devido a preocupações sobre o impacto da EM na gravidez, a segurança (BADAM et al, 2019).

Figura 1. O mecanismo pelo qual a gravidez reduz a taxa de recaídas.



Fonte: Elsevier (2023)

Essa visão foi modificada desde o final da década de 1990, após o estudo de PRIMIS. Este demonstrou que a atividade de recaída diminuiu durante a gravidez, especialmente no terceiro trimestre, embora tenha aumentado o pós-parto (SINTZEL et al, 2018). Este achado foi replicado em numerosos trabalhos científicos que mostram que entre 14 e 31% das mulheres experimentam uma recaída nos primeiros 3 meses pós-parto (SINTZEL et al, 2018; ALFREDSON et al, 2019; BAR-OR et al, 2020; COYLE, 2021). Em coortes de EM mais recentes, esse risco de recaída pós-parto pode ser atenuado (KRYSKO, 2020). Estudos não identificaram um impacto claro da própria gravidez na incapacidade a longo prazo (BONAVITA et al, 2021; MCCOMBE, 2018), embora as recaídas associadas à gravidez provavelmente tenham um impacto (HOUTCHENS, 2018).

Desde 2000, nove novas terapias modificadoras da doença da EM (DMTs), juntamente com uma série de equivalentes genéricos, chegaram ao mercado. Dez classes de DMTs já estão

disponíveis para RRMS (RAMIEN et al, 2019). O ocrelizumab, uma terapia de esgotamento de células B anti-CD20, tornou-se o primeiro medicamento aprovado em 2017/2018 para a TPM (ENGLER et al, 2019), e o rituximab é usado fora do rótulo. A introdução de terapias mais eficazes levou à estabilização da doença em pacientes anteriormente refratários às terapias disponíveis e a um aumento associado de mulheres com incapacidade moderada tentando a gravidez. (BADAM et al, 2019). Nem todas as terapias de EM são adequadas para uso em mulheres que planejam a gravidez devido à potencial teratogenicidade. Embora possa parecer ideal descontinuar DMTs em mulheres que planejam conceber, a interrupção prolongada com medicamentos pode levar ao ressurgimento da atividade da doença.

O manejo de mulheres com EM de potencial fértil requer, portanto, um plano que cubra o planejamento da gravidez, a gravidez e o período pós-parto. A atividade da doença, o impacto da abstinência da terapia e os efeitos da terapia com EM no feto, juntamente com qualquer plano para a amamentação, devem ser considerados.

Sendo assim, investigações subsequentes devem ser conduzidas para elucidar regimes eficazes e seguros. Devido a importância clínica da doença supracitada associada aos períodos pré, peri e pós-gestacional, esta revisão de literatura possui como objetivo reunir informações acerca das abordagens farmacológicas e não farmacológicas no manejo obstétrico das pacientes portadoras de Esclerose Múltipla dor crônica.

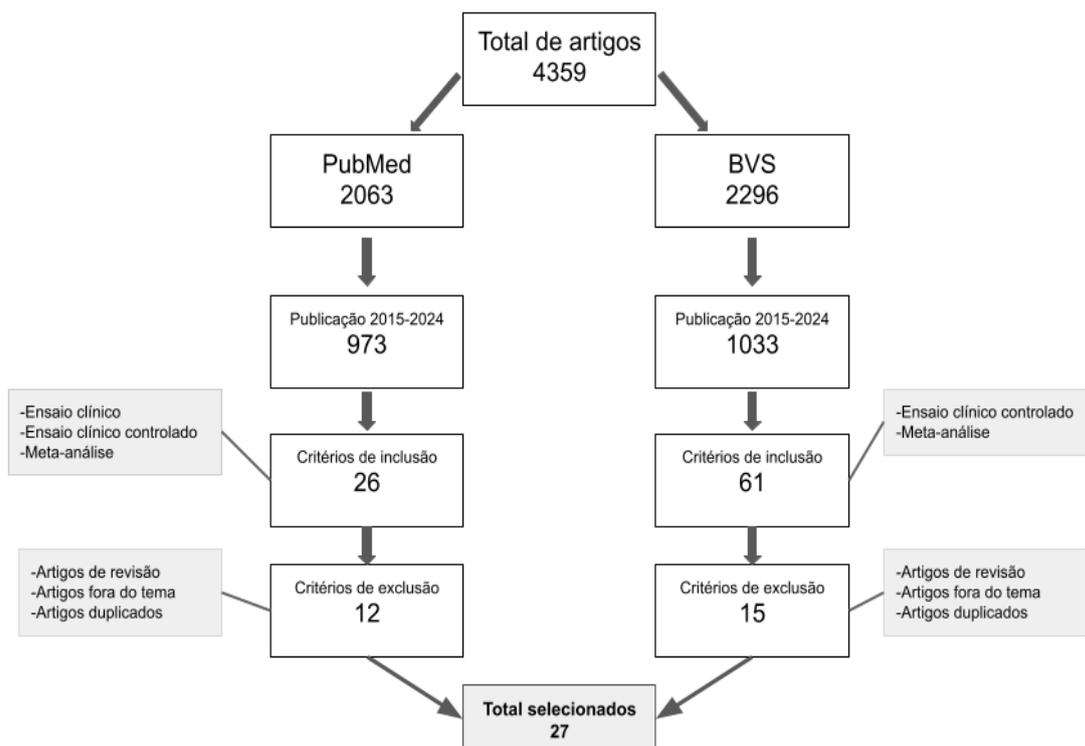
MÉTODOS

Trata-se de um estudo de abordagem qualitativa, retrospectiva e transversal executado por meio de uma revisão integrativa da literatura. As bases de dados utilizadas foram a National Library of Medicine (PubMed) e a Biblioteca Virtual em Saúde (BVS). A busca pelos artigos foi realizada considerando os descritores “multiple sclerosis” e “pregnancy”, utilizando o operador booleano “AND”. A revisão de literatura foi realizada seguindo as seguintes etapas: estabelecimento do tema; definição dos parâmetros de elegibilidade; definição dos critérios de inclusão e exclusão; verificação das publicações nas bases de dados; exame das informações encontradas; análise dos estudos encontrados e exposição dos resultados (Pereira, Shitsuka, Parreira, & Shitsuka, 2018; Silva et al., 2018). Foram incluídos no estudo artigos publicados nos últimos 10 anos (2015-2024) nos idiomas inglês, português e espanhol; de acesso livre e artigos cujos estudos eram do tipo meta-análise, ensaio clínico e estudo clínico randomizado controlado. Foram excluídos os artigos de revisão, os duplicados e os que não tinham definição clara de embasamento teórico e temático afinado aos objetos do estudo.

RESULTADOS

A busca resultou em um total de 4359 trabalhos. Foram encontrados 2063 artigos na base de dados PubMed e 2296 artigos no BVS. Após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão foram selecionados 12 artigos na base de dados PubMed e 15 artigos no BVS, conforme apresentado na Figura 1.

Figura 2. Fluxograma de identificação e seleção dos artigos selecionados nas bases de dados PubMed e BVS



Fonte: Autores (2025)

Quadro 1. Caracterização dos artigos conforme ano de publicação, eficácia e seus respectivos desfechos.

Autor	Ano	Título	Desfecho
Lebrun-Frény C, et al	2023	Teriflunomide and Time to Clinical Multiple Sclerosis in Patients With Radiologically Isolated Syndrome: The TERIS Randomized Clinical Trial.	Favorável
Vukusic S, et al	2021	Oral nomegestrol acetate and transdermal 17-beta-estradiol for preventing post-partum relapses in multiple sclerosis: The POPARTMUS study	Favorável

Oh J, et al	2020	Pregnancy outcomes and postpartum relapse rates in women with RRMS treated with alemtuzumab in the phase 2 and 3 clinical development program over 16 years	Favorável
Tuohy O, et al	2015	Alemtuzumab treatment of multiple sclerosis: long-term safety and efficacy	Favorável
Jasper EA, et al	2020	Gestational vitamin D and offspring risk of multiple sclerosis: a meta-analysis	Favorável
Rosa GR, et al	2018	There is no benefit in the use of postnatal intravenous immunoglobulin for the prevention of relapses of multiple sclerosis: findings from a meta-analysis	Favorável
Dobson R, Jokubaitis VG, Giovannoni G	2020	Change in pregnancy-associated multiple sclerosis relapse rates over time: a meta-analysis	Favorável
Modrego PJ, Urrea MA, de Cerio LD	2021	The effects of pregnancy on relapse rates, disability and peripartum outcomes in women with multiple sclerosis: a meta-analysis	Favorável
Rahmati S, Galavi Z, Kavyani B, Arshadi H, Geerts J, Sharifi H	2024	Maternal and neonatal outcomes in pregnant women with multiple sclerosis disease: A meta-analysis	Baixa qualidade de evidência
Diouf I, et al	2023	Effectiveness of multiple disease-modifying therapies in relapsing-remitting multiple sclerosis: causal inference to emulate a multiarm randomised trial	Desfavorável
Lavie C, et al	2019	Neuraxial analgesia is not associated with an increased risk of postpartum relapses in MS	Favorável
Porchet H, et al	2019	A High-dose Pharmacokinetic Study of a New IgG4 Monoclonal Antibody Temelimab/GNbAC1 Antagonist of an Endogenous Retroviral Protein pHERV-W Env	Favorável
Hellwig K	2018	We need to conduct clinical trials of disease-modifying therapy in pregnancy to optimize care of women with MS	Desfavorável
Zanghì A, et al	2020	Pregnancy and the Postpartum Period in Women With Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis Treated With Old and New Disease-Modifying Treatments: A Real-World Multicenter Experience	Favorável
Giovannoni G, et al	2020	Pregnancy Outcomes During the Clinical Development Program of Cladribine in Multiple Sclerosis: An Integrated Analysis of Safety	Favorável
Houtchens M, et al	2020	MRI activity in MS and completed pregnancy: Data from a tertiary academic center	Favorável

Luetic GG, Menichini ML, Deri N, Steinberg J, Carrá A, Cristiano E, et al	2020	High birth weight and risk of multiple sclerosis: A multicentre study in Argentina	Baixa qualidade de evidência
Mahlanza TD, Manieri MC, Klawiter EC, Solomon AJ, Lathi E, Ionete C, et al	2020	Prospective growth and developmental outcomes in infants born to mothers with multiple sclerosis	Favorável
Diouf I, Malpas CB, Sharmin S, et al	2023	Effectiveness of multiple disease-modifying therapies in relapsing-remitting multiple sclerosis: causal inference to emulate a multiarm randomised trial	Favorável
Weinstock-Guttman B, et al	2023	Analysis of Pregnancy Outcomes Following Exposure to Intramuscular Interferon Beta-1a: The AVONEX® Pregnancy Exposure Registry	Favorável
Pelayo C, Ciampi E, Soler B, Uribe-San-Martín R, Reyes A, García L, et al	2023	Frequency of diminished ovarian reserve in women with multiple sclerosis in Chile: An exploratory study	Favorável
Vukusic S, et al	2024	The Response Study: A French registry on pregnancy in women with MS and related disorders and their children up to 6 years—Protocol, recruitment status, and baseline characteristics	Favorável
Portaccio E, Pietro Annovazzi, Ghezzi A, Zaffaroni M, Moiola L, Martinelli V, et al	2018	Pregnancy decision-making in women with multiple sclerosis treated with natalizumab	Favorável
Etemadifar M, Janghorbani M	2015	Efficacy of high-dose vitamin D ₃ supplementation in vitamin D deficient pregnant women with multiple sclerosis: Preliminary findings of a randomized-controlled trial	Desfavorável
Juan Ignacio Rojas, Patrucco L, Miguez J, Cristiano E	2017	Real-World Safety and Patient Profile of Fingolimod in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: A Prospective Analysis in Buenos Aires, Argentina	Favorável
Ferraro D, Simone AM,	2017	Definitive childlessness in women with multiple sclerosis: a multicenter study	Favorável

Adani G, Vitetta F, Mauri C, Strumia S, et al			
Giammario Ragnedda, Leoni S, Parpinel M, Casetta I, Trond Riise, Myhr KM, et al	2015	Reduced duration of breastfeeding is associated with a higher risk of multiple sclerosis in both Italian and Norwegian adult males: the EnvIMS study	Favorável

Fonte: Autores (2025)

Dos 27 estudos selecionados, 23 destacaram efeitos benéficos no uso de medicamentos modificadores da doença (DMT) antes e durante a gravidez em pacientes com Esclerose de Múltipla. Por fim, 2 trabalhos apresentam uma baixa qualidade de evidência da conduta em termos de segurança no planejamento obstétrico dessas pacientes.

Quanto ao planejamento gestacional, 19 estudos relataram a importância de manter a suplementação de vitamina D e ácido fólico para eficácia durante a gestação. Em contrapartida, apenas 1 artigo descreveu a necessidade de interrupção de todas as medicações e suplementos durante esse período.

DISCUSSÃO

Um estudo revelou que a prevalência de disfunção sexual (DP) foi de até 50 a 83% entre mulheres com esclerose múltipla (EM). As principais causas para essa condição incluem dificuldades com o orgasmo devido à desmielinização de áreas responsáveis pela resposta sexual, problemas no comportamento sexual relacionados a danos em outros sistemas sensoriais e motores (como fadiga e espasmos musculares) e resistência ao comportamento sexual devido a fatores psicológicos e sociais. Além disso, alguns medicamentos utilizados no tratamento da EM, como o interferon (IFN)- β e a ciclofosfamida, podem impactar a fertilidade feminina, afetando a reserva ovariana em diferentes graus.

Em suma, muitas mulheres com EM consideram, a Terapia de Reposição Hormonal (TRH) quando a preparação para a gravidez não for comprometida pela disfunção sexual, e o impacto da TRH na EM será uma preocupação para elas. Em uma meta-análise de 2017, a Taxa de Recidiva Anual (ARR) da doença aumentou após a TRH, principalmente porque o agonista do hormônio liberador de gonadotrofinas (GnRH-a) aplicado durante a terapia promove a

proliferação de células T CD₄⁺ auto-reativas, favorece a entrada de células imunes na barreira hematoencefálica, induz a liberação de citocinas (como o fator de crescimento endotelial vascular) e causa flutuações nos níveis de estrogênio, o que resulta em produção de fatores inflamatórios (como interleucinas IL-8, IL-12 e IFN-). Esses eventos alteram o estado imunológico adaptativo da mãe. No entanto, várias intervenções, como a troca para um GnRH-a, podem ajudar a melhorar essa situação. Além disso, um estudo multicêntrico de coorte demonstrou que o uso contínuo de medicamentos modificadores da doença (DMT) melhorou a taxa de recidivas em pacientes com EM tratados com TRH.

Para mulheres com esclerose múltipla (EM), é fundamental evitar gestações não planejadas e programá-las no momento adequado, o que exige o uso de métodos contraceptivos eficazes para auxiliar na organização da fertilidade. Um estudo de caso-controle indicou que os contraceptivos orais estavam relacionados a um risco maior de EM, principalmente devido a um desequilíbrio entre estrogênio e progesterona, o que altera a resposta imunológica materna e aumenta a vulnerabilidade à doença.

Por outro lado, pesquisas em animais sugerem que certos contraceptivos contendo progesterona, como o acetato de medroxiprogesterona, podem ajudar a reduzir os sintomas de desmielinização ao influenciar a atividade da microglia. Dessa forma, a escolha do método contraceptivo deve ser feita de forma personalizada, levando em consideração o curso da EM, o tratamento em andamento, as preferências da mulher e seu histórico médico. Além disso, conforme uma diretriz sobre contracepção para pacientes com EM, é importante avaliar as interações entre medicamentos para tratamento da EM e contraceptivos. No entanto, de acordo com uma recomendação dos Estados Unidos de 2016, mulheres com EM não têm restrições para utilizar dispositivos intrauterinos.

Nas últimas duas décadas, a utilização de tratamentos modificadores da doença (DMT) ampliou significativamente as opções terapêuticas para a esclerose múltipla (EM). No entanto, a segurança do uso de DMT durante a gestação continua sendo um tema controverso. Como mencionado anteriormente, a interrupção total do DMT, sem justificativa, pode aumentar o risco de recorrências durante a gravidez e o período pós-parto. De acordo com orientações emitidas pelo Comitê Europeu de Tratamento e Pesquisa em Esclerose Múltipla e pela Academia Europeia de Neurologia em 2018, para mulheres que planejam engravidar e apresentam alto risco de recidiva, são recomendados medicamentos DMT de ação intermediária, como o acetato de glatiramer (GA). Esses medicamentos possuem grandes moléculas, o que diminui a probabilidade de atravessarem a barreira placentária e aumentarem

o risco de malformações fetais ou complicações gestacionais, como aborto espontâneo. Outros medicamentos não são recomendados durante a gravidez, como o alemtuzumabe (ALM) e o natalizumabe (NTZ), que podem atravessar a placenta e afetar negativamente o feto. O NTZ pode prejudicar o feto ao interagir com integrinas que influenciam o desenvolvimento fetal, enquanto o ALM tem sido associado a riscos, incluindo aborto espontâneo e efeitos adversos na função tireoidiana materna. Embora o ocrelizumab (OCR) tenha uma baixa capacidade de atravessar a placenta, estudos indicam que pode levar à depleção de células B nos filhos de mulheres que o utilizam durante a gravidez. Medicamentos como o fingolimod (FTY) podem afetar a angiogênese fetal, o teriflunomida (TFL) está relacionado a malformações no esqueleto e na cabeça do feto, e a cladribina (2-CdA) e o fumarato de dimetila (DMF) mostraram potencial teratogênico em estudos com animais.

Para minimizar riscos, é importante interromper o uso desses medicamentos antes da concepção, com períodos de lavagem específicos para cada um. O FTY deve ser descontinuado dois meses antes da gravidez, o ALM por quatro meses, a 2-CdA por seis meses e o OCR também por seis meses. O TFL deve ser eliminado até que sua concentração plasmática seja inferior a 0,02 mg/L. É fundamental monitorar de perto pacientes que utilizam FTY ou NTZ, devido ao risco elevado de recorrência após a descontinuação. Além disso, as diretrizes sugerem adiar a gravidez em pacientes com alta atividade da doença, e, caso optem pela gestação, devem ser realizadas monitorizações adequadas, como alterações hematológicas em recém-nascidos expostos ao NTZ e monitoramento da função tireoidiana em gestantes que usaram ALM. O uso desses medicamentos durante a gravidez requer uma avaliação cuidadosa dos riscos e benefícios.

Além disso, as evidências sobre a segurança de tratamentos sintomáticos para cólicas, fadiga ou dor associada à esclerose múltipla (EM) são limitadas. Por isso, medicamentos como aminopiridina (para melhorar a velocidade da marcha), modafinil (para melhoria cognitiva) e amantadina (para alívio da fadiga) devem ser descontinuados antes de tentar engravidar ou usados apenas nas menores doses e pelo menor tempo possível. No entanto, uma análise retrospectiva dos registros eletrônicos de saúde da Universidade da Califórnia, em São Francisco, realizada entre 2015 e 2019, mostrou que alguns tratamentos físicos para dor, dificuldades de marcha, incontinência urinária e outros sintomas podem ser realizados normalmente durante a gestação. Além disso, estudos indicaram que mulheres grávidas com EM que se submetem a transplante autólogo de células-tronco não apresentam resultados adversos na gravidez.

Abrangendo o período gestacional, na maioria dos ensaios clínicos, foi observado que gestantes com esclerose múltipla devem continuar a tomar suplementos de vitamina D e ácido fólico, manter uma alimentação equilibrada e evitar o consumo de álcool e tabaco. Assim também, a vacinação é uma consideração importante, já que alguns tratamentos de DMT para EM podem causar imunossupressão, elevando o risco de infecção e recaídas. Atualmente, acredita-se que a maioria das vacinas de rotina não aumente o risco de recidivas da EM, e a vacina contra a COVID-19, que se popularizou nos últimos anos, demonstrou ser segura para pacientes com EM, segundo uma meta-análise. No entanto, ajustes específicos devem ser feitos para o uso em gestantes. As vacinas vivas devem ser evitadas durante a gravidez e, de preferência, administradas antes do início do DMT. Caso o tratamento já tenha sido iniciado, a eliminação do medicamento antes da vacinação é recomendada. Vacinas inativadas, como a da gripe e a da difteria, podem ser usadas normalmente.

Durante o período de preparação para a gravidez, a maioria dos tratamentos convencionais pode ser mantida, mas dois casos exigem atenção especial. O primeiro é o manejo de gestações não planejadas, que ocorrem em cerca de 44% das gravidezes mundialmente, com maior incidência em países em desenvolvimento. Se a mulher estiver usando medicamentos DMT teratogênicos, o tratamento deve ser ajustado imediatamente para proteger o feto. Medicamentos como interferons (IFN) e glatirâmero (GA) podem ser mantidos, mas outros, como fingolimod (FTY), fumarato de dimetila (DMF), cladribina (2-CdA), alemtuzumabe (ALM) e ocrelizumab (OCR), devem ser descontinuados rapidamente. O segundo caso é o manejo de recaídas agudas durante a gravidez, onde o uso de corticosteróides em doses elevadas é recomendado, apesar dos riscos potenciais de complicações como fenda palatina e aborto espontâneo. Corticosteróides como prednisona e metilprednisolona são metabolizados pela placenta em concentrações baixas no sangue fetal, mas o tratamento deve ser usado com cautela. A terapia padrão para recaídas inclui 1000 mg intravenosos de corticosteroides por 3 a 5 dias, e casos refratários podem ser tratados com troca de plasma ou terapia imunossorvente com triptofano, que tem melhor tolerabilidade e segurança.

Embora alguns estudos tenham indicado que a esclerose múltipla (EM) não interfere na maternidade e na função muscular do pavimento pélvico, a taxa de cesarianas ainda é mais alta em mulheres com EM, provavelmente devido a uma menor quantidade de semanas gestacionais e ao peso reduzido do feto ao nascer. A EM não é uma contraindicação para o parto cesariano ou vaginal, sendo que a escolha do método de parto deve ser principalmente baseada em fatores obstétricos. Contudo, pacientes com EM podem apresentar déficits sensoriais que dificultam o

reconhecimento do início do trabalho de parto devido a lesões na medula espinal. Assim, é importante que elas sejam orientadas a identificar outros sinais do início do parto, como desconforto gastrointestinal, rubor e dor nas costas. Em relação à anestesia, dois estudos retrospectivos concluíram que a anestesia obstétrica não afeta a recorrência da EM, sugerindo que o bloqueio da condução nervosa na raiz espinal não piora o curso da desmielinização. No entanto, como os pacientes com EM podem apresentar disfunções respiratórias devido a dificuldades na coordenação muscular, é essencial avaliar a capacidade de eliminar secreções respiratórias e outras funções relacionadas ao desenvolver um plano anestésico.

O uso de medicamentos modificadores da doença (DMT) antes e durante a gravidez pode efetivamente diminuir a taxa de recaídas pós-parto e a incapacidade na esclerose múltipla (EM). A maioria dos estudos analisados indicam ser fundamental retomar o DMT após o parto de maneira oportuna, especialmente para fármacos com alto risco de recaídas, como NTZ, FTY e DMF. Além disso, uma meta-análise revelou que a imunoglobulina intravenosa (IVIG) é eficaz na redução da taxa de recaídas pós-parto, com baixo risco de complicações. Contudo, o uso de altas doses de corticoterapia durante a gravidez não previne a recaída pós-parto, sendo, portanto, recomendado apenas em casos de recaídas agudas.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A interação entre esclerose múltipla (EM) e gravidez é um tema complexo e de grande importância. Durante a gestação, a supressão da atividade da EM e o efeito protetor sobre a bainha de mielina colaboram para inibir a progressão da doença, tanto a curto quanto a longo prazo. Além disso, a gravidez está associada a uma diminuição na susceptibilidade a recaídas e à redução da atividade geral da EM. Um ponto relevante é que a EM não aumenta o risco de complicações gestacionais. Embora exista uma possibilidade genética de transmissão da doença aos filhos, esse fator não é a principal causa do desenvolvimento da EM. Em resumo, a EM não deve ser um obstáculo para a gravidez em mulheres de idade apropriada. No entanto, a natureza delicada dessa interação exige ajustes nas estratégias de manejo, que diferem das abordagens convencionais durante uma gestação típica. Dada a complexidade do ambiente fisiológico na gravidez, a colaboração entre médicos e pacientes é fundamental para um gerenciamento eficaz da EM. Os profissionais devem avaliar cuidadosamente os benefícios e riscos de diferentes tratamentos ao longo da gestação, ajudando as pacientes a evitar recaídas durante a gravidez e a progressão da doença após o parto.

REFERÊNCIAS

- 1-Lebrun-Frénay C, et al. TERIS Study Group. Teriflunomide and Time to Clinical Multiple Sclerosis in Patients With Radiologically Isolated Syndrome: The TERIS Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol.* 2023 Oct ;80(10):1080-1088.
- 2-Vukusic S, et al. Oral norgestrel acetate and transdermal 17-beta-estradiol for preventing post-partum relapses in multiple sclerosis: The POPARTMUS study. *Mult Scler.* 2021 Aug;27(9):1458-1463.
- 3-Oh J, et al. Pregnancy outcomes and postpartum relapse rates in women with RRMS treated with alemtuzumab in the phase 2 and 3 clinical development program over 16 years. *Mult Scler Relat Disord.* 2020 Aug;43:102146.
- 4-Jasper EA, et al. Gestational vitamin D and offspring risk of multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Ann Epidemiol.* 2020 Mar;43:11-17.
- 5-Tuohy O, et al. Alemtuzumab treatment of multiple sclerosis: long-term safety and efficacy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2015 Feb;86(2):208-15.
- 6-Rosa GR, et al. There is no benefit in the use of postnatal intravenous immunoglobulin for the prevention of relapses of multiple sclerosis: findings from a systematic review and meta-analysis. *Arq Neuropsiquiatr.* 2018 Jun;76(6):361-366.
- 7-Dobson R, Jokubaitis VG, Giovannoni G. Change in pregnancy-associated multiple sclerosis relapse rates over time: a meta-analysis. *Mult Scler Relat Disord.* 2020 Sep;44:102-241.
- 8-Modrego PJ, Urrea MA, de Cerio LD. The effects of pregnancy on relapse rates, disability and peripartum outcomes in women with multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *J Comp Eff Res.* 2021 Feb;10(3):175-186.
- 9-Rahmati S, Galavi Z, Kavyani B, Arshadi H, Geerts J, Sharifi H. Maternal and neonatal outcomes in pregnant women with multiple sclerosis disease: A systematic review and meta-analysis. *Midwifery.* 2024 Jul;134:104004.
- 10-Diouf I, et al. Effectiveness of multiple disease-modifying therapies in relapsing-remitting multiple sclerosis: causal inference to emulate a multiarm randomised trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2023 Dec;94(12):1004-1011.
- 11-Lavie C, et al. Neuraxial analgesia is not associated with an increased risk of post-partum relapses in MS. *Mult Scler.* 2019 Apr;25(4):591-600.
- 12-Porchet H, et al. A High-dose Pharmacokinetic Study of a New IgG₄ Monoclonal Antibody Temelimab/GN_bAC₁ Antagonist of an Endogenous Retroviral Protein pHERV-W Env. *Clin Ther.* 2019 Sep;41(9):1737-1746.
- 13-Hellwig K. We need to conduct clinical trials of disease-modifying therapy in pregnancy to optimize care of women with MS. *Multiple Sclerosis Journal.* 2018 Oct ;25(2):189-90.

- 14-Zanghì A, et al. Pregnancy and the Postpartum Period in Women With Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis Treated With Old and New Disease-Modifying Treatments: A Real-World Multicenter Experience. 2020 Feb 25;11:105.
- 15-Giovannoni G, et al. Pregnancy Outcomes During the Clinical Development Program of Cladribine in Multiple Sclerosis: An Integrated Analysis of Safety. *Drug Saf.* 2020 Jul;43(7):635-643.
- 16-Houtchens M, et al. MRI activity in MS and completed pregnancy: Data from a tertiary academic center. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2020 Sep;7(6):890.
- 17-Luetic GG, Menichini ML, Deri N, Steinberg J, Carrá A, Cristiano E, et al. High birth weight and risk of multiple sclerosis: A multicentre study in Argentina. *Multiple Sclerosis and Related Disorders.* 2020 Nov ;47:102-628.
- 18-Mahlanza TD, Manieri MC, Klawiter EC, Solomon AJ, Lathi E, Ionete C, et al. Prospective growth and developmental outcomes in infants born to mothers with multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal.* 2020 Feb;27(1):79-89.
- 19-Diouf I, Malpas CB, Sharmin S, et al. Effectiveness of multiple disease-modifying therapies in relapsing-remitting multiple sclerosis: causal inference to emulate a multiarm randomised trial. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry.* 2023 Jul;94:1004-1011.
- 20-Weinstock-Guttman B, et al. Analysis of Pregnancy Outcomes Following Exposure to Intramuscular Interferon Beta-1a: The AVONEX® Pregnancy Exposure Registry. *Drugs Real World Outcomes.* 2023 Dec;10(4):503-511.
- 21-Pelayo C, Ciampi E, Soler B, Uribe-San-Martín R, Reyes A, García L, et al. Frequency of diminished ovarian reserve in women with multiple sclerosis in Chile: An exploratory study. *Multiple Sclerosis and Related Disorders.* 2023 Nov;79:105012.
- 22-Vukusic S, et al. The Response Study: A French registry on pregnancy in women with MS and related disorders and their children up to 6 years—Protocol, recruitment status, and baseline characteristics. *Multiple Sclerosis Journal.* 2024 Jan;30(2):216-26.
- 23-Portaccio E, Pietro Annovazzi, Ghezzi A, Zaffaroni M, Moiola L, Martinelli V, et al. Pregnancy decision-making in women with multiple sclerosis treated with natalizumab. *Neurology.* 2018 Mar;90(10): 823-831.
- 24- Etemadifar M, Janghorbani M. Efficacy of high-dose vitamin D₃ supplementation in vitamin D deficient pregnant women with multiple sclerosis: Preliminary findings of a randomized-controlled trial. *Iran J Neurol.* 2015 Apr;14(2):67-73.
- 25-Juan Ignacio Rojas, Patrucco L, Miguez J, Cristiano E. Real-World Safety and Patient Profile of Fingolimod in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: A Prospective Analysis in Buenos Aires, Argentina. *Clinical neuropharmacology.* 2017 Nov;40(6):251-254.
- 26-Ferraro D, Simone AM, Adani G, Vitetta F, Mauri C, Strumia S, et al. Definitive childlessness in women with multiple sclerosis: a multicenter study. *Neurological Sciences.* 2017 May;38(8):1453-1459.

27-1. Giammarino Ragnedda, Leoni S, Parpinel M, Casetta I, Trond Riise, Myhr KM, et al. Reduced duration of breastfeeding is associated with a higher risk of multiple sclerosis in both Italian and Norwegian adult males: the EnvIMS study. *Journal of Neurology*. 2015 Mar;262(5):1271-7