



UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO  
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM NEUROLOGIA  
DOUTORADO EM NEUROLOGIA

**SANDRA MARIA GARCIA ALMEIDA**

**INFLUÊNCIA DA ESCLEROSE MÚLTIPLA NO CICLO GRÁVIDO  
PUERPERAL E RESULTADOS NEONATAIS**

RIO DE JANEIRO  
2013

**SANDRA MARIA GARCIA ALMEIDA**

**INFLUÊNCIA DA ESCLEROSE MÚLTIPLA NO CICLO GRÁVIDO  
PUERPERAL E RESULTADOS NEONATAIS**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Neurologia do Centro de Ciências Biológicas e da Saúde da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro, como requisito parcial para a obtenção do título de Doutor em Neurologia, área de concentração Neurociências.

Orientadora: Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Soniza Vieira  
Alves Leon

Co-orientadora: Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Yara Dadalti  
Fragoso

RIO DE JANEIRO  
2013

A447 Almeida, Sandra Maria Garcia.  
Influência da esclerose múltipla no ciclo grávido puerperal e resultados neonatais / Sandra Maria Garcia Almeida, 2013.  
81 f. ; 30 cm

Orientadora: Soniza Vieira Alves Leon.

Coorientadora: Yara Dadalti Fragoso.

Tese (Doutorado em Neurologia) – Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2013.

1. Esclerose múltipla. 2. Recém-nascidos. 3. Gravidez. 4. Avaliação de resultados (Cuidados médicos). I. Leon, Soniza Vieira Alves. II. Fragoso, Yara Dadalti. III. Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro. Centro de Ciências Biológicas e da Saúde. Programa de Pós-Graduação em Neurologia. IV. Título.

CDD – 616.834

**SANDRA MARIA GARCIA ALMEIDA**

**INFLUÊNCIA DA ESCLEROSE MÚLTIPLA NO CICLO GRÁVIDO  
PUERPERAL E RESULTADOS NEONATAIS**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Neurologia do Centro de Ciências Biológicas e da Saúde da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro, como requisito parcial para a obtenção do título de Doutor em Neurologia, área de concentração Neurociências.

Aprovada em: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_\_\_.

**BANCA EXAMINADORA**

---

Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Soniza Vieira Alves Leon  
Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro - UNIRIO

---

Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Yara Dadalti Fragoso  
Universidade Metropolitana de Santos - UNIMES

---

Prof. Dr. Marcos Vianna Lacerda de Almeida  
Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro - UNIRIO

---

Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Fernanda Campos da Silva  
Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro - UNIRIO

---

Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Isabella D'Andrea Meira  
Universidade Federal do Rio de Janeiro - UFRJ

---

Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Maria Lucia Vellutini Pimentel  
Santa Casa de Misericórdia do Estado do Rio de Janeiro

## **DEDICATÓRIA**

À querida Prof<sup>a</sup>. Soniza que me acolheu, orientadora incansável, exemplo de profissional, ética e amiga, contribuiu não apenas enriquecendo este trabalho, mais também ao ser humano, com tudo o que tive a oportunidade de aprender e apontando todos os caminhos para que este desejo se transformasse em realidade.

## AGRADECIMENTOS

À Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Soniza Vieira Alves-Leon sempre ao meu lado, exemplo de profissionalismo e amizade. Obrigada pela oportunidade de pertencer a este grupo tão brilhante de pesquisa e produção científica e pelo privilégio de ser sua eterna aluna.

À Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Yara Dadalti Fragoso, pelo exemplo de profissionalismo e carinho. Obrigada pelo privilégio de trabalhar ao seu lado e pela co-orientação neste trabalho.

À Dr<sup>a</sup>. Isabella D' Andrea Meira, por todo o carinho na forma como me recebeu no ambulatório de doenças desmielinizantes na UFRJ quando estava tão insegura, uma ginecologista em um ambulatório de neurologia; contribuiu não só com seu conhecimento e profissionalismo, mas também com sua amizade. Muito me honra e obrigada por sua participação nesta banca.

Ao Prof. Dr. Marcos Vianna Lacerda, pela amizade de tantos anos e participação nesta banca.

À Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Fernanda Campos da Silva pela participação nesta banca.

À Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Maria Lúcia Vellutini Pimentel pela participação nesta banca.

À Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Regina Maria Papais Alvarenga, pela confiança em abrir as portas da Pós-Graduação em Neurociências, com carinho sempre incentivando seus alunos e em muito contribuiu para este trabalho.

A todos os professores do Programa de Pós-Graduação em Neurologia que forneceram importantes conhecimentos, com certeza há um pouco de todos neste trabalho.

Ao Prof. Dr. Dásio Marcondes responsável pela maternidade do HUGG que abriu as portas da maternidade para a realização deste trabalho.

Ao Prof. Luiz Antônio Melca da Maternidade do HUGG pelo trabalho conjunto, sempre aceitando sob seus cuidados as pacientes com esclerose múltipla por mim enviadas para terem seus partos nesta maternidade.

À minha amiga Mestranda Gisele Alexandre Lourenço por toda a força e parceria nos momentos difíceis que enfrentamos. Sua capacidade de trabalho, conhecimento e amizade foram fundamentais.

A todas as colegas do ambulatório de doenças desmielinizantes da UFRJ, Valéria, Letícia, Isabella, Fabíola e Simone que me receberam com tanto carinho, obrigada pelos ensinamentos e paciência em ajudar sempre que precisei.

A todos os colegas da Pós-Graduação, mestrandos e doutorandos sempre unidos, o sentimento de coleguismo e ajuda mútua que sempre existiu estes anos tornou prazeroso nosso curso.

Aos meus colegas da Ginecologia, sempre presentes, ajudando mesmo ocupados também com seus trabalhos no HUGG, cursos de mestrado e doutorado e com todos os problemas que enfrentamos este ano fomos capazes de nos organizar e cumprir todas as tarefas com profissionalismo.

Ao Luiz Eduardo secretário do Programa de Pós-Graduação em Neurologia e anjo da guarda de todos os alunos.

Ao Vicente meu marido, Vitor e Rafaela, meus filhos obrigada por toda paciência que tiveram com minhas ausências que foram tantas. Vitor, obrigada pelo seu apoio em toda parte da informática durante o meu curso, foi fundamental.

Aos meus pais Maria Hermínia e Paulo Cezar a quem tudo devo.

Ao meu avô Dr. José Pedro de Castro Garcia (in memoriam) eterno exemplo.

A conquista é sempre proporcional ao esforço.

(Autor Desconhecido)

## RESUMO

**Introdução:** A esclerose múltipla (EM) é uma doença crônica e degenerativa do sistema nervoso central. Cerca de 75% das pessoas com EM são mulheres cuja doença manifesta-se frequentemente na idade adulta coincidindo com a época do desejo de iniciar uma família. Dados sobre a relação entre EM e gestação ainda são pouco freqüentes e controversos. **Objetivos:** Investigar a freqüência de morbidade em gestantes com EM. Investigar a freqüência de morbidade neonatal incluindo peso e nível de Apgar nos recém-nascidos (RN) de mães com EM comparados aos RN de gestantes saudáveis. Avaliar a freqüência com que mães com EM amamentam seus RN comparado aos controles. Avaliar a freqüência de surtos da doença nos três primeiros meses após o parto em pacientes que usaram imunoglobulina humana endovenosa (IHE). **Métodos:** Estudo caso-controle para a comparação da freqüência de morbidade associada à gestação em pacientes com EM, avaliação do índice de Apgar e de peso nos neonatos dessas pacientes e dos controles saudáveis e coorte retrospectiva para estudo da resposta terapêutica ao uso da imunoglobulina na prevenção de surtos nos três primeiros meses após o parto. População caso: pacientes com EM diagnosticadas pelos critérios de McDonald revistos por Polman 2010 acompanhadas no Hospital Clementino Fraga Filho da Universidade Federal do Rio de Janeiro, de todas as etnias, independente da idade, que engravidaram e tiveram seus RN durante ou após o diagnóstico de EM. População-controle: mulheres saudáveis do Serviço de Obstetrícia do Hospital Universitário Gaffrée e Guinle pareadas por idade e paridade na proporção 1: 2 que tiveram seus RN na maternidade do Hospital Universitário Gaffrée e Guinle. O instrumento de registro para as variáveis analisadas foi constituído de questionário aplicado pela autora; quando necessário houve acesso ao prontuário médico. A pesquisa foi desenvolvida no período de janeiro de 2009 a janeiro de 2011. As variáveis estudadas foram digitadas em planilha Excel. Tabelas de freqüências simples foram elaboradas assim como tabelas bivariadas. Quando possível, foram aplicados o teste qui-quadrado ou o teste exato de Fischer. A análise foi realizada utilizando o software estatístico SPSS (Statistical Package for the Social Science), versão 17.0. **Resultados:** Observamos que a maioria das gestantes com EM não se sentiram satisfatoriamente esclarecidas pelos seus obstetras em relação à interação da doença com a gravidez. Quando comparados casos e controles, o grupo de

gestantes com EM apresentou menor frequência de infecção urinária durante o pré-natal ( $p=0,011$ ). A anestesia peridural foi significativamente mais indicada em pacientes com EM ( $p=0,015$ ). Em relação aos resultados neonatais o índice de Apgar do 1º minuto foi significativamente menor em pacientes com EM comparados com controles ( $p<0,01$ ). Pacientes com EM amamentaram significativamente menos seus RN do que controles ( $p=0,016$ ). Não houve associação estatisticamente significativa entre as variáveis: uso de imunoglobulina e surtos após o parto entre puérperas com EM que usaram e não usaram IHE. **Conclusões:** Pacientes com EM não apresentaram maior morbidade nas diferentes variáveis do ciclo gestacional quando comparadas com gestantes saudáveis. Não houve diferença significativa na frequência média de peso entre RN de gestantes com EM e controles. RN de pacientes com EM apresentaram índice médio de Apgar significativamente menor do que RN de gestantes saudáveis. Não houve diferença significativa na frequência de surtos da EM após o parto entre puérperas com EM que usaram e nas que não usaram IHE.

Palavras-chave: Esclerose múltipla. Recém-nascidos. Gestação. Resultados.

## ABSTRACT

**Introduction:** The multiple sclerosis (MS) is a chronic and degenerative disease of the central nervous system. About 75% of people with Ms are women whose disease is often in adulthood, coinciding with the time of desire to start a family. Data on the relationship between MS and pregnancy are still infrequent and controversial.

**Objectives:** Investigate the frequency of morbidity associated with pregnancy in patients with MS. Investigate the frequency of neonatal morbidity including weight and Apgar scores level in newborns (NB) of mothers with MS in comparison to NB of healthy pregnant women. Assess how often mothers with MS breastfeed their NB in comparasion with controls. Evaluat the frequency of relapses of the disease in the first three months after delivery in patients who used intravenous human immunoglobulin (IHG). **Methods:** A case-control study to compare the frequency of morbidity associated with pregnancy in patients with MS, evaluation the Apgar score and weight of the NB of these patients with healthy controls and a restrospective cohort study of the therapeutic response to the use IHG for the prevention of relapses in the first three months after delivery. Population-case: patients diagnosed by the criteria of Mc Donald reviewed by Polman 2010 accompanied at the Hospital Clementino Fraga Filho of the Federal University of Rio de Janeiro, of all ethnicities, regardless of age, who got pregnant and had their RN during or after the MS diagnosis. Population-control: healthy women of Gaffreé and Guinle University Hospital's Obstetrics paired by age and parity in proportion 1: 2 that had their NB in the maternity unit at Gaffreé and Guinle University Hospital. The registration instrument for the variables analyzed was made up of a questionnaire applied the author; when needed there was access to the medical record. The survey was conducted from January 2009 to January 2011. The variables studied were typed in Excel spreadsheet. Simple frequency tables were prepared as well as bivariate tables. When possible, the Chi-square test or the Fischer exact test was applied. The analysis was performed using the statistical software SPSS (Statistical Package for the Social Science), version 17.0. **Results:** We observed that most pregnant women with MS did not feel satisfactorily clarified by their obstetricians in relation to the interaction of the disease with pregnancy. When comparing cases and controls, the group of pregnant women with MS showed lower urinary tract infection frequency during the prenatal period ( $p=0.011$ ). The epidural anesthesia was significantly more

indicated in patients with MS ( $p=0.015$ ). In relation to the neonatal results the first minute Apgar score was significantly lower in patients with MS compared to controls ( $p=0.01$ ). Patients with MS breastfed significantly less their NB than controls ( $p=0.016$ ). There was no statistically significant association between the variables: use of immune globulin and postpartum relapses among newly delivered women with MS who used and did not use IHE. **Conclusions:** Patients did not show greater morbidity at different gestational cycle variables when compared with healthy pregnant women. There was no significant difference in the average frequency of weight among NB of pregnant women with MS and controls. There was no significant difference in the incidence of postpartum relapses between the delivered women with MS who used and did not use IHG.

Keywords: Multiple sclerosis. Newborn. Pregnancy. Results.

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Características das pacientes com EM e controles segundo a idade .....	30
Tabela 2	Medidas descritivas das características das pacientes com EM e controles .....	31
Tabela 3	Medidas descritivas das características relacionadas à doença nas gestações das pacientes com EM .....	32
Tabela 4	Características das gestações de pacientes com EM e controles ...	33
Tabela 5	Distribuição porcentual de intercorrências nas gestações nas pacientes com EM .....	34
Tabela 6	Anestesia em pacientes com EM e controles .....	35
Tabela 7	Medidas descritivas das características dos RN de pacientes com EM e controles .....	36
Tabela 8	Intercorrências no berçário em pacientes com EM e controles .....	37
Tabela 9	Malformações em RN de pacientes com EM e controles .....	37
Tabela 10	Distribuição porcentual de surtos após o parto em pacientes com EM .....	39
Tabela 11	Distribuição porcentual de surtos após o parto em relação ao trimestre em pacientes com EM.....	39
Tabela 12	Uso profilático de imunoglobulina em puérperas com EM .....	39

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

BHE	Barreira hemato-encefálica
CIUR	Crescimento intra-uterino restrito
EDSS	<i>Expanded Disability Status Scale</i> (Escala Expandida do Estado de Incapacidade)
EM	Esclerose múltipla
EMPP	Esclerose múltipla primariamente progressiva
EMRR	Esclerose múltipla remitente-recorrente
EMSP	Esclerose múltipla secundariamente progressiva
ND	Não disponível
RN	Recém-nascido
SNC	Sistema Nervoso Central

## SUMÁRIO

1	<b>INTRODUÇÃO</b> .....	15
2	<b>OBJETIVOS</b> .....	18
2.1	OBJETIVO GERAL .....	18
2.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....	18
3	<b>REVISÃO DA LIERATURA</b> .....	19
3.1	ESCLEROSE MÚLTIPLA - DEFINIÇÕES .....	19
3.2	ESCLEROSE MÚLTIPLA - FORMAS CLÍNICAS, DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO .....	20
3.3	ESCLEROSE MÚLTIPLA E GESTAÇÃO - CONSIDERAÇÕES INICIAIS .....	21
3.4	ESCLEROSE MÚLTIPLA E GESTAÇÃO: PRÉ-NATAL, PARTO E PUERPÉRIO .....	22
4	<b>METODOLOGIA DA PESQUISA</b> .....	27
4.1	ASPECTOS ÉTICOS .....	27
4.2	DELINEAMENTO DO ESTUDO .....	27
4.3	SELEÇÃO DE PACIENTES .....	27
4.4	MÉTODO DE COLETA DE DADOS .....	28
4.5	VARIÁVEIS ANALISADAS .....	28
4.6	ANÁLISE ESTATÍSTICA .....	29
5	<b>RESULTADOS</b> .....	30
5.1	CARACTERÍSTICAS DAS GESTANTES .....	30
5.2	CARACTERÍSTICAS DAS GESTAÇÕES .....	32
5.3	CARACTERÍSTICAS DOS PARTOS .....	34
5.4	CARACTERÍSTICAS DOS RECÉM-NASCIDOS .....	35
5.5	CARACTERÍSTICAS DOS SURTOS DA EM NO PUERPÉRIO .....	38
6	<b>DISCUSSÃO</b> .....	40
7	<b>CONCLUSÕES</b> .....	48
8	<b>PERSPECTIVAS DESTE ESTUDO</b> .....	49
	<b>REFERÊNCIAS</b> .....	50
	<b>APÊNDICE A - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido</b> .....	56

<b>APÊNDICE B - Questionário para pacientes com esclerose múltipla que engravidaram e tiveram seus RN durante ou após o diagnóstico da EM .....</b>	<b>57</b>
<b>APÊNDICE C - Questionário para mulheres sem esclerose múltipla que engravidaram e tiveram seus RN .....</b>	<b>61</b>
<b>APÊNDICE D - Artigo publicado “Long-Term Use of Glatiramer Acetate by 11 Pregnant Women with Multiple Sclerosis: A Retrospective, Multicentre Case Series” .....</b>	<b>64</b>
<b>APÊNDICE E - Artigo publicado “The effects of long-term exposure to disease-modifying drugs during pregnancy in multiple sclerosis” .....</b>	<b>74</b>
<b>ANEXO A - Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa do HUGG .....</b>	<b>81</b>

## 1 INTRODUÇÃO

A EM é uma doença crônica e degenerativa do SNC. Cerca de 75% das pessoas com EM são mulheres e a doença manifesta-se frequentemente na idade adulta muitas vezes coincidindo com a época em que a mulher planeja iniciar uma família. Os estudos têm mostrado que cerca de um terço a um quinto das mulheres com EM desejam engravidar após o diagnóstico da doença (L VAN DER KOP et al., 2011).

Dados sobre a relação entre EM e gestação ainda são pouco frequentes e controversos (FRAGOSO et al., 2009). Quando se trata de gestação está implícita a questão do planejamento e em determinadas situações, mais além, o aconselhamento pré-natal para que casais possam junto com seus médicos tomar a decisão de engravidar com base em informações sobre suas patologias e o que eles podem esperar para o pré-natal, parto, pós-parto e RN fazem parte de um conjunto de informações que devem ser oferecidas aos pacientes com doenças crônicas como a EM.

Estudos revelam que a EM não interfere na gestação assim como a mesma não altera a progressão da doença; isto ocorre conseqüente a mudanças no perfil imunológico durante a gestação com melhora da doença corroborada pela cessação da atividade da mesma, tanto clínica quanto radiológica (CONFAVREUX et al., 1998). Estudos recentes sugerem que pacientes com EM que tenham uma ou mais gestações após o diagnóstico da doença apresentam um curso clínico melhor da doença mostrando uma influência favorável na interação da gestação com a EM (D'HOOGHE et al., 2010).

As questões éticas na EM são contempladas por apenas 50% dos médicos neurologistas que orientam satisfatoriamente suas pacientes sobre questões relativas à intenção de engravidar e estas orientações são genéricas e muitas não estão de acordo com o que é recomendado (NASSAR JÚNIOR et al., 2005)

Em relação à interação entre EM e gestação observa-se pontos concordantes e controversos. Os principais pontos controversos referem-se à profilaxia dos surtos pós-parto e aos fatores associados à presença destes surtos. Outros dizem respeito aos resultados neonatais, principalmente ao peso dos RN de mães com EM.

A taxa de surtos da EM diminui durante a gestação em aproximadamente 70% no terceiro trimestre aumentando durante os três primeiros meses após o parto antes de retornar as taxas pré-gestacionais (CONFAVREUX et al., 1998; PAAVILAINEN et al., 2007; LEE; O' BRIEN, 2007). Na abordagem do puerpério a literatura é quase unânime em concordar que após o parto aumentam os riscos de surtos da doença. Cerca de uma em cada três mulheres apresentará um surto no pós-parto, estes podem ser entendidos como um efeito rebote da doença. Perto de 30% de todas as pacientes apresentarão surtos nos três primeiros meses após a gestação e quase 50% durante os seis primeiros meses (HELLWIG et al., 2008). Mulheres com grande atividade da doença no ano anterior a gestação e durante a mesma têm risco maior para desenvolverem surtos nos três primeiros meses pós-parto isto, contudo, não é suficiente para identificar quais as pacientes mais propensas a apresentar os surtos, especialmente para planejar terapias pós-parto para prevenção dos mesmos. No segundo ano após o parto o número de surtos é semelhante ao ano pré-gestacional (VUKUSIK et al., 2004).

O mecanismo biológico responsável por este comportamento da EM ainda não foi completamente elucidado (NEUTBOOM et al., 2009a). Ainda não existem critérios absolutos para identificar as pacientes que seguramente vão apresentar surtos no pós-parto. Parece existir uma relação entre o número de surtos pós-parto e número de surtos existentes antes da gestação, número de surtos apresentados durante a mesma e EDSS no momento do diagnóstico (VUKUSIK et al., 2004).

Tanto a aparente redução nos surtos quanto a incerteza sobre a segurança das drogas usadas para o tratamento da EM encorajam médicos a descontinuar o uso de medicações antes da concepção e não prescrever quaisquer medicações durante a gestação, exceto para o tratamento de manifestações da doença que possam vir a ocorrer (FRAGOSO et al., 2009).

O risco do aumento dos surtos pós-parto levanta questões relativas à terapia preventiva. Pequenas séries de casos retrospectivos mostram que a metilprednesolona feita em bolo e a imunoglobulina intravenosa no período pós-parto podem levar a uma redução na freqüência de 30 a 60% dos surtos (HELLWIG et al., 2008). A imunoglobulina administrada imediatamente no pós-parto (0.4g/Kg de peso/5dias iniciando no primeiro dia após o parto) pode reduzir em 75% o desenvolvimento dos surtos e se continuada por cinco meses com intervalos de

quatro semanas pode reduzir em até 94% sendo atualmente, a droga de primeira linha para a profilaxia dos surtos (HAAS; HOMMES, 2007).

Em estudos de variáveis relacionadas aos resultados neonatais os trabalhos são ainda conflitantes. Em alguns, prematuridade, apgar, baixo-peso, mortalidade infantil e malformações ocorrem em proporções semelhantes em gestantes com e sem EM (FRAGOSO et al., 2009; JALKANEN; ALANEN; AIRAS, 2010). Outros encontram prevalência de baixo-peso e menor altura com perímetro cefálico dentro dos valores normais questionando a existência de um ambiente intra-uterino inóspito ao feto conseqüente a existência de insuficiência placentária, a última atribuída a disfunções causadas pela própria EM ou decorrentes de alterações existentes no sistema imune que de alguma forma contribuiriam para esta insuficiência placentária levando a um crescimento intra-uterino restrito (DAHAL et al., 2005).

Embora a incidência e a prevalência de doenças crônicas estejam aumentando, poucos estudos têm sido feitos para avaliar a qualidade de vida destas pacientes e fatores diretamente relacionados. O manejo da gravidez em pacientes com EM representa um desafio extra tanto para neurologistas quanto obstetras e existem poucos trabalhos sobre o tema (FRAGOSO et al., 2009). Uma abordagem multidisciplinar parece o meio mais efetivo de se alcançar este objetivo.

Conforme podemos concluir, a gestação coloca a EM em uma situação especial e estudos sobre os principais fatores relacionados à intenção de engravidar, ciclo grávido-puerperal e RN são fundamentais para esclarecimento de neurologistas e obstetras funcionando como ferramentas para facilitar a condução de época tão singular na vida da mulher. Estes pontos controversos na relação entre EM e ciclo grávido-puerperal geram um foco de grande interesse que motivou o presente estudo.

## 2 OBJETIVOS

### 2.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar a frequência de morbidades associadas à gestação de pacientes com EM e de seus neonatos.

### 2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Avaliar a frequência de morbidades associadas ao período gestacional em pacientes com EM quando comparadas a gestantes saudáveis.

Avaliar as frequências de peso e Apgar nos RN de mães com EM e comparar com o observado em gestantes saudáveis.

Investigar a frequência de RN que foram amamentados nascidos de pacientes com EM e no grupo controle.

Investigar a frequência de surtos nos 3 primeiros meses após o parto em pacientes que usaram imunoglobulina humana endovenosa.

### 3 REVISÃO DA LITERATURA

#### 3.1 ESCLEROSE MÚLTIPLA - DEFINIÇÕES

A EM é uma doença desmielinizante inflamatória e neurodegenerativa do SNC, crônica e progressiva resultante da resposta imune aberrante de auto-antígenos que levam à destruição da mielina. A partir das células T são produzidos diferentes perfis de citocinas que quando ligadas a receptores específicos de membrana atravessam a barreira hematoencefálica substrato histopatológico para a desmielinização inflamatória (ALVES-LEON, 2007).

A doença afeta 1 milhão de pessoas no mundo, é a mais freqüente das doenças desmielinizantes (RAMAGOPALAM et al. , 2008). A relação de incidência feminino:masculino é de 2:1 entre 20 e 40 anos atingindo jovens em idade reprodutiva. Um parente de primeiro grau de um portador de EM tem um risco 4 a 5 vezes superior de desenvolver a doença (FERRERO; PIMENTEL, 2006). A região Sudeste do Brasil é considerada região de média prevalência, 15/100.000 habitantes registrada na cidade de São Paulo. Sua maior incidência ocorre nos países de clima frio, com nítida predominância nas regiões do hemisfério norte, até hoje persiste uma grande controvérsia entre fatores geográficos, em particular a latitude e a susceptibilidade genética. A última desempenha participação mais importante do que os fatores geográficos principalmente entre caucasianos, especialmente aqueles do norte da Europa. Fatores ambientais também influem no desenvolvimento da EM. As evidências da participação de fatores genéticos e ambientais vêm dos estudos de gêmeos, crianças adotadas, meio-irmãos e risco de recorrência em famílias (ALVES-LEON, 2007).

Dados fornecidos por estudos sobre migrações vieram a demonstrar que o risco de desenvolver a doença varia com a idade em que a migração ocorre: se esta ocorrer antes dos 15 anos (idades precoces), os indivíduos adquirem um risco semelhante ao dos residentes da latitude para onde migraram; se a migração ocorrer mais tardiamente (idade adulta), o risco de desenvolver a doença é igual ao existente na latitude a partir da qual migraram (FERRERO; PIMENTEL, 2006).

Em relação à etnia, a razão de incidência nos afro-americanos é 0,43 dos caucasianos, sendo que para os asiáticos se verifica uma razão ainda menor, 0,22. Há minoria em que se verifica elevadíssima incidência da doença: ciganos, índios

americanos e esquimós. No Rio de Janeiro, um terço dos pacientes com EM são afro-descendentes (FERRERO; PIMENTEL, 2006).

Podemos observar que a doença possui uma etiologia multifatorial para a qual contribuem aspectos genéticos e fatores ambientais ainda não completamente identificados.

### 3.2 ESCLEROSE MÚLTIPLA - FORMAS CLÍNICAS, DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO

A EM pode se apresentar através de diversas formas clínicas. A EMRR é caracterizada por ataques episódicos de disfunção neurológica, de duração mínima de 24 horas (chamados de surtos ou recorrência) seguidos por recuperação parcial (ou total) dos sintomas separados por intervalos de estabilidade clínica (chamados de remissão) de no mínimo, trinta dias de duração sem progressão. Após alguns anos (em média dez anos), os surtos tendem a se tornar menos freqüentes, e são seguidos de recuperações menos evidentes, havendo então acúmulo de seqüelas, com piora lenta e gradativa do quadro neurológico, caracterizando a forma EMSP. Alguns pacientes podem iniciar seu quadro com sintomas e sinais progressivos desde o início da doença EMPP (ALVES-LEON, 2007).

O diagnóstico da doença atualmente baseia-se nos critérios de Mac Donald revistos por Polman, contemplando principalmente o quadro clínico, baseado de forma sólida no conceito de doença distribuída no tempo e no espaço. O diagnóstico deve ser sempre revisto durante a evolução e acompanhamento dos pacientes (POLMAN et al., 2011).

Para avaliar a incapacidade dos pacientes com EM são utilizadas escalas que pontuam o acometimento dos diferentes sistemas funcionais neurológicos: piramidal cerebelar, tronco-cerebral, esfíncteres, mental, sensitivo, visual e outros sinais e sintomas. A pontuação da incapacidade em cada sistema funcional é somada e gera outra pontuação: proposta por Kurtzke (EDSS), que varia de 0.0 a 10.0 (KURTZKE, 1983).

O tratamento da EM pode ser dividido em dois momentos: o tratamento do surto ou exacerbação da doença e o tratamento modificador da doença. A compreensão dos mecanismos imunológicos associados à fisiopatologia da EM vem

permitindo a escolha de drogas com ação sobre alvos moleculares estratégicos, seja durante o surto da doença, seja em longo prazo, visando modificar seu curso e morbidade (ALVES-LEON, 2007).

### 3.3 ESCLEROSE MÚLTIPLA E GESTAÇÃO - CONSIDERAÇÕES INICIAIS

As células T helper são subdivididas em duas classes tipo 1 (Th-1) e tipo 2 (Th-2); as primeiras produzem citocinas pró-inflamatórias enquanto as Th-2 produzem citocinas anti-inflamatórias (ALVES-LEON, 2007). A gestação favorece a resposta Th-2 relacionada com a melhora da doença neste período conseqüente a mudança da resposta imunológica celular para humoral (SICOTTE et al., 2002; LEE; O'BRIEN, 2008). A melhora clínica é corroborada pela cessação da atividade da doença e radiologicamente o fato pode ser observado pela diminuição da atividade da doença observada na ressonância magnética principalmente no terceiro trimestre (CONFAVREUX et al., 1998).

A gestação em pacientes com EM vem sendo estudada desde 1950, época em que alguns autores recomendavam a interrupção da gestação das portadoras da doença com o objetivo de evitar a progressão da mesma. Havia consenso de que a gestação poderia precipitar o início da EM (LEIBOWITZ et al, 1967). Estudos posteriores concluíram que os surtos da EM ocorriam com menor frequência durante a gestação e em maior número no período pós-parto. Durante alguns anos, os estudos da gestação em pacientes com EM pouco acrescentaram aos dados já existentes até que em 1981, Ghezzi e Caputo e em 1983 Poser e Poser mostraram não existir efeitos adversos da EM durante a gestação e confirmaram o aumento da incidência de surtos no período pós-parto (FRITH; Mc LEOD, 1988). A taxa de surtos na EM diminui durante a gestação em aproximadamente 70% no terceiro trimestre aumentando durante os três primeiros meses após o parto antes de retornar as taxas pré-gestacionais (CONFAVREUX et al., 1998; PAAVILAINEN et al., 2007; LEE; O' BRIEN, 2007).

Levantamento bibliográfico recente encontrou apenas 33 estudos relevantes incluindo os consensos internacionais de tratamento de EM que faziam referência à condição de gravidez e aos períodos pré e pós-natal (FERNANDES et al., 2007).

Recentemente estudo de revisão sistemática com meta-análise mostrou que mulheres com EM não apresentam um risco significativo e alto para complicações obstétricas e neonatais. É possível que exista uma alta prevalência para cesarianas, abortos, prematuridade e baixo-peso mais estas intercorrências não alcançam níveis perigosos e também podem refletir desigualdades culturais, religiosas, geográficas e regionais. O real risco para estas pacientes parece ser o aumento do número de surtos da doença no período pós-parto (FINKELSZTEJN et al., 2011b).

O aconselhamento médico referente à gravidez vai depender fundamentalmente de dois fatores: do grau de incapacidade que a doente apresenta no momento em que deseja engravidar e da necessidade de manter medidas terapêuticas necessárias para o controle da doença.

Menos de 7% das mulheres recebem diagnóstico de EM durante a gravidez mostrando que a doença parece entrar quase que em uma fase remissiva. Tal fato parece ser explicado pelas alterações imunológicas inerentes ao período gestacional (LIGUORI et al., 2009, MOREAU et al., 2010).

### 3.4 ESCLEROSE MÚLTIPLA E GESTAÇÃO: PRÉ-NATAL, PARTO E PUERPÉRIO

Quando abordamos as intercorrências pré-natais autores citam infecção urinária e anemia aumentadas nas gestantes com EM (DAHAL et al., 2005; LEE; O'BRIEN, 2007; PAAVILAINEN et al., 2007) contudo, a incidência destas intercorrências são comuns em gestantes sem esclerose múltipla relacionadas à própria fisiologia da gravidez (REZENDE; COSLOVSKY, 1990). Em relação aos abortamentos (expulsão ou extração de concepto com peso inferior a 500g), 15% das mulheres perdem a primeira gestação fato este relacionado a malformações incompatíveis com a vida (REZENDE; MONTENEGRO; BARCELLOS, 1990), em gestantes com EM a incidência de abortamentos do primeiro trimestre não parece ser maior do que a população sem EM exceção feita às pacientes que possam engravidar em uso de alguns medicamentos para o tratamento da doença (LIGUORI et al., 2009).

Em relação à via de parto o mesmo obedece estritamente à indicação obstétrica embora pareça haver uma maior tendência de partos induzidos e indicações de cesariana (FERNANDES et al., 2007). Em estudo retrospectivo de 649

nascimentos de RN de pacientes com esclerose múltipla os autores observaram um aumento no número de cesarianas eletivas e em pacientes que evoluíram para parto normal, maior número de induções, alongamento do segundo estágio do trabalho de parto e maior uso do parto operatório para finalização do mesmo (LEE; O' BRIEN, 2007). Há uma maior necessidade de intervenção durante o trabalho de parto refletido no aumento da indução dos partos, lenta progressão principalmente do segundo estágio do trabalho de parto e aumento da necessidade do uso de fórcepe para finalizar o parto, observações atribuídas a alterações de força muscular no períneo, juntamente com espasticidade e graus individuais de fadiga e exaustão da parturiente. Há também maior indicação de cesarianas eletivas (DAHAL et al., 2005). Estudos de registros retrospectivos de 149 pacientes citam taxas de cesarianas semelhantes à população geral, tanto eletivas quanto de emergência (LIGUORI et al., 2009).

No que se refere à anestesia, a literatura permanece inconclusiva, os efeitos das drogas anestésicas locais e regionais na interferência do curso da doença permanecem pouco claros. Desde 1959, Schapira relatava que a anestesia peridural deveria oferecer menos riscos que a raquianestesia, pois a concentração de anestésicos no líquido cérebro espinhal é maior nesta última e as áreas desmielinizadas seriam mais expostas aos agentes anestésicos (FERNANDES et al., 2007). Tenta-se correlacionar a analgesia de parto com a maior incidência de surtos pós-parto. Até o momento, os estudos mostram que a anestesia peridural não exerce efeito adverso sobre a doença e não está contra-indicada (CONFAVREUX et al., 1998, LEE; O' BRIEN, 2007) não parecendo existir evidências de que a mesma influencie a incidência de surtos pós-parto (LIGUORI et al., 2009).

Na abordagem do puerpério a literatura é quase unânime em concordar que após o parto aumentam os riscos de surtos da doença, estes podem ser entendidos como um efeito rebote. No segundo ano após o parto o número de surtos é semelhante ao ano pré-gestacional (VUKUSIK et al., 2004). Neutboom e colaboradores (2012) relacionaram o tempo de duração da doença, o número de surtos da doença no ano anterior à gestação e o número de surtos durante a gestação com o número de surtos após o parto e não encontraram associação entre estas variáveis.

O risco do aumento dos surtos pós-parto levanta questões relativas à terapia preventiva. Ainda não existem critérios absolutos para identificar as pacientes que

seguramente vão apresentar surtos no pós-parto, pesquisas recentes estudam a participação de substâncias como a interleucina - 8 (IL-8) e a leptina.

A primeira é um potente citotóxico e envolve tanto a atração quanto a infiltração de leucócitos, principalmente neutrófilos para o sítio da inflamação. A expressão da IL-8 está aumentada em pacientes com EM no primeiro trimestre da gestação em graus variáveis; no terceiro trimestre ela apresenta uma queda que coincide com a melhora da doença. Parece existir uma relação direta entre os níveis da IL-8 no primeiro trimestre e o desenvolvimento de surtos nos três primeiros meses após o parto, de modo que quanto mais elevados os níveis de IL-8 maiores as chances do desenvolvimento de surtos nos primeiros três meses após o parto (NEUTEBOOM et al., 2009a).

Outra substância em pesquisa é a leptina, um hormônio que se origina na célula adiposa inicialmente conhecida como moduladora da homeostase energética, atua tanto na resposta imune inata quanto adaptativa. Níveis séricos aumentados de leptina causam uma resposta imune do tipo pró-inflamatória. Promove a proliferação de monócitos e macrófagos ao lado da produção de citocinas pró-inflamatórias como interleucinas 6, 12 e fator de necrose tumoral. Induz a quimiotaxia de neutrófilos e aumenta a citotoxicidade das células “natural killers”. A placenta também é fonte de produção de leptina. Em pacientes com EMRR os níveis de leptina estão aumentados na gestação principalmente no terceiro trimestre em contraste com gestantes que não possuem a doença e este aumento seria o responsável pelo aumento da resposta imune inflamatória, desta forma, a queda da substância após o parto poderia ser um marcador para o desenvolvimento de surtos da doença (NEUTEBOOM et al., 2009b).

Até o momento não existe nenhuma substância que possa assegurar quais pacientes irão desenvolver surtos pós-parto mais já observamos uma tendência para o uso de medicações após o parto com o objetivo de prevenir a ocorrência dos surtos (NEUTEBOOM et al., 2009b).

Pequenas séries de casos retrospectivos mostraram que a metilprednesolona feita em bolo e a imunoglobulina intravenosa no período pós-parto levaram a uma redução na frequência de 30 a 60% dos surtos (HELLWIG et al., 2009). De 73 pacientes com EM e 103 partos com RN vivos, 16 (21,9%) apresentaram surtos durante os três primeiros meses pós-parto. Destas, somente seis receberam profilaxia para os surtos, metade imunoglobulina e a outra metade

corticóide. Três das seis pacientes que receberam profilaxia apresentaram surtos após o parto. Duas que receberam imunoglobulina apresentaram apenas um surto no primeiro ano após o parto, uma durante o primeiro e outra durante o quarto trimestre. A terceira paciente recebeu corticóide e apresentou três surtos no ano após o parto um em cada mês nos três primeiros meses (LIGUORI et al.,2009). Os estudos sobre o uso de imunoglobulina para a prevenção de surtos da doença após o parto são poucos e inconclusivos. Embora Achiron e colaboradores (2004) em seu estudo tenham concluído que pacientes com EMRR possam se beneficiar com o uso de imunoglobulina no pós-parto para a redução dos surtos afirma que estudos randomizados duplo-cegos são necessários para confirmar seus achados.

Em estudos de variáveis relacionadas aos RN e resultados neonatais os resultados ainda são conflitantes. Em alguns, prematuridade, baixo-peso, mortalidade infantil e malformações ocorrem em proporções semelhantes em gestantes com e sem EM (FRAGOSO et al., 2009; JALKANEN; ALANEN; AIRAS, 2010). Outros encontram maior prevalência de baixo-peso e altura com perímetros cefálicos dentro dos valores normais questionando a existência de um ambiente intra-uterino inóspito ao feto conseqüente a existência de insuficiência placentária, a última atribuída a disfunções causadas pela própria EM ou via alterações existentes no sistema imune que de alguma forma contribuiriam para esta insuficiência placentária levando ao crescimento intra uterino retardado (DAHAL et al., 2005).

Nestes estudos, a população avaliada não foi relacionada ao uso de medicações ao engravidar. O uso de metotexate e ciclofosfamida está associado à presença de abortos e malformações, azatioprina e ciclosporina a crescimento intra-uterino retardado e prematuridade (FERRERO; PRETTA; RAGNI, 2004). Em relação aos imunomoduladores, devem ser suspensos antes da gestação e reintroduzidos após o parto oportunamente, pois, a segurança com o uso destas drogas durante a gestação ainda não está comprovada (DE LAS HERAS et al., 2007; SCHOENDORFER; SCHAEFER, 2009).

No que se refere à amamentação, a mesma deve ser encorajada. Alguns autores estudam a relação entre amamentação e diminuição de surtos no puerpério, mas não parece haver relação significativa entre amamentação, taxa de surtos e EDSS (COFAVREUX et al., 1998; LEE; O'BRIEN, 2008). Não podemos esquecer eventuais efeitos colaterais das drogas utilizadas pela mãe em decorrência da

passagem para o leite materno e não há estudos de longo prazo, conclusivos sobre o tema (FERNANDES et al., 2007).

## 4 METODOLOGIA DA PESQUISA

### 4.1 ASPECTOS ÉTICOS

Todas as pacientes que foram convidadas a fazer parte do estudo após serem esclarecidas sobre sua participação assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (Resolução CNS Nº 196/96) (APÊNDICE A). A preocupação com os aspectos éticos e legais fez com que fossem garantidas a privacidade e segurança das pacientes, além da confidencialidade dos dados obtidos e armazenados. Este estudo foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro (UNIRIO) e aprovado sob o número 117/2011 (ANEXO A).

### 4.2 DELINEAMENTO DO ESTUDO

Caso controle: para comparação da frequência de morbidade gestacional de pacientes com EM comparadas com controles saudáveis, e de seus RN, incluindo a frequência de RN que foram amamentados nas pacientes EM e controles.

Estudo de Coorte retrospectiva: para avaliação da frequência de surtos nos 3 primeiros meses após o parto em pacientes que usaram imunoglobulina humana endovenosa.

### 4.3 SELEÇÃO DE PACIENTES

População-caso: A população-caso foi representada por pacientes com EM diagnosticadas pelos critérios de Mc Donald revistos por Polman (POLMAN et al., 2011), acompanhadas no Hospital Universitário Clementino Fraga Filho da Universidade Federal do Rio de Janeiro, de todas as etnias, independente da idade, que engravidaram e tiveram seus RN durante ou após o diagnóstico de EM.

População-Controle: Mulheres saudáveis do Serviço de Obstetrícia do Hospital Universitário Gaffrée e Guinle pareadas por idade e paridade na proporção de um caso para dois controles que tiveram seus RN na maternidade do hospital Gaffrée e Guinle.

A coorte de pacientes analisada no presente estudo faz parte de um estudo conjunto que avalia variáveis associadas à via de parto.

#### 4.4 MÉTODO DE COLETA DE DADOS

O instrumento de registro para as variáveis analisadas foi constituído de questionários (APÊNDICES B e C) aplicados pela autora. Quando necessário houve acesso ao prontuário médico para obtenção de dados que não fossem informados na entrevista por esquecimento ou desconhecimento das participantes entrevistadas.

A pesquisa foi desenvolvida no período de janeiro de 2009 a janeiro de 2011.

#### 4.5 VARIÁVEIS ANALISADAS

Pacientes com EM: idade no início dos sintomas, forma da doença, cor, naturalidade, escolaridade, história familiar de EM, EDSS no diagnóstico, gestação planejada ou não, gesta e paridade, número de abortos, opinião do neurologista e do obstetra a respeito da intenção de engravidar e orientação destes profissionais para a mesma uma vez que esteja grávida, uso de álcool e/ou tabaco na gestação, medicamento (s) em uso ao engravidar e durante a gestação, idade no parto, EDSS na gestação, intercorrências no pré-natal, número de surtos no ano anterior a gestação e durante a gestação, idade gestacional no parto, tipo de parto, tipo de anestesia, medicação utilizada no pós-parto para prevenção dos surtos da doença, número de surtos no pós- parto.

Mulheres sem EM: Foram analisadas as mesmas variáveis com exceção daquelas relacionadas à EM.

RN (variáveis para casos e controles): sexo do RN, índice de apgar do 1º e 5º minutos, peso, altura, perímetro cefálico, amamentação, intercorrências com o RN no berçário e malformações.

#### 4.6 ANÁLISE ESTATÍSTICA

As variáveis estudadas foram digitadas em planilha Excel. Tabelas de freqüências simples foram elaboradas assim como tabelas bivariadas. Nessas últimas, quando possível, foram aplicados o teste qui-quadrado ou o teste exato de Fischer para comparar possíveis diferenças significativas entre as gestantes com EM e o grupo controle. Valores de p menores do que 5% foram considerados estatisticamente significativos. A análise foi realizada utilizando o software estatístico SPSS (Statistical Package for the Social Science), versão 14.0”.

## 5 RESULTADOS

Foram entrevistadas 115 pacientes, sendo 33 com EM e 82 do grupo controle sem qualquer outra doença neurológica, gerando, no total, 129 gestações. 43 gestações oriundas do grupo com EM e 86 do grupo controle.

### 5.1 CARACTERÍSTICAS DAS GESTANTES

A média de idade das pacientes com EM e dos controles, bem como a média de idade no início dos sintomas da doença podem ser vistos na Tabela 1.

Tabela 1: Características das pacientes com EM e controles segundo a idade

Características	EM					
	N	Média	Mediana	Desvio padrão	Mínimo	Máximo
Idade	33	33,6	32,0	8,4	21,0	62,0
Idade início sintomas	33	23,7	23,0	5,6	12,0	36,0
Característica	Controles					
	N	Média	Mediana	Desvio padrão	Mínimo	Máximo
Idade	82	30,0	30,0	7,0	17,0	46,0

Município do Rio de Janeiro (2012)

Todas as pacientes com EM eram naturais do Estado do Rio de Janeiro, enquanto no grupo controle 76,8% eram do Estado do Rio de Janeiro (Tabela 2).

Em relação à etnia, a maioria das pacientes com EM e controles eram brancas (Tabela 2).

Das pacientes com EM 42,4% tinham nível superior completo, no grupo controle, 25,6% (Tabela 2).

A maioria das pacientes com EM apresentou a forma EMRR (Tabela 2).

Tabela 2: Medidas descritivas das características das pacientes com EM e controles

Características	EM		Controles		Total	
	N	%	N	%	N	%
<b>Naturalidade</b>						
Rio de Janeiro	33	100,0	63	76,8	96	83,5
Não Rio de Janeiro	-	-	16	19,5	16	13,9
ND	-	-	3	3,7	3	2,6
<i>Total</i>	33	100,0	82	100,0	115	100,0
<b>Raça/cor</b>						
Branças	25	75,8	58	70,7	83	72,2
Não brancas	8	24,2	21	25,6	29	25,2
ND	-	-	3	3,7	3	2,6
<i>Total</i>	33	100,0	82	100,0	115	100,0
<b>Escolaridade</b>						
Ens. Fundamental incompleto	2	6,1	9	11,0	11	9,6
Ens. Fundamental completo	4	12,1	20	24,4	24	20,9
Ensino Médio completo	12	36,4	23	28,0	35	30,4
Superior	14	42,4	21	25,6	35	30,4
Pós-graduação	1	3,0	4	4,9	5	4,3
ND	-	-	5	6,1	5	4,3
<i>Total</i>	33	100,0	82	100,0	115	100,0
<b>Forma da EM</b>						
EMRR	31	93,9	-	-	31	27,0
EMSP	2	6,1	-	-	2	1,7
Nenhuma	-	-	82	100,0	82	71,3
<i>Total</i>	33	100,0	82	100,0	115	100,0

Município do Rio de Janeiro (2012). ND= informação não disponível

Apenas um caso no grupo da pacientes com EM apresentou história familiar positiva para EM.

A média de tempo de doença ao engravidar das gestações com EMRR foi maior do que nas pacientes com EMSP (Tabela 3).

A média de surtos no ano anterior a gestação nas gestações de pacientes com EM foi 1,98 (Tabela 3).

O EDSS médio antes da gestação nas pacientes com EMRR foi de 1,1 e nas pacientes com EMSP 0,3. O EDSS médio no diagnóstico das pacientes com a forma EMRR foi 3,4 e na forma EMSP 5,8 (Tabela 3).

A média de surtos por ano de doença foi para a forma EMRR 7,9 e para a forma EMSP 2,3 (Tabela 3).

Tabela 3: Medidas descritivas das características relacionadas à doença nas gestações das pacientes com EM

Características	N	Média	Mediana	Desvio padrão	Mínimo	Máximo
Tempo de doença ao engravidar (anos)						
EMRR	40	5,2	4,0	3,7	0,0	13,0
EMSP	3	4,0	3,0	2,6	2,0	7,0
Surtos no ano anterior à gestação						
EMRR	37	2,0	1,00	3,5	0,0	18,0
EMSP	3	1,0	1,00	0,0	1,0	1,0
EDSS no diagnóstico						
EMRR	25	3,4	3,5	1,4	0,0	7,0
EMSP	3	5,8	5,0	1,4	5,0	7,5
EDSS antes da gestação						
EMRR	35	1,1	0,0	1,5	0,0	5,0
EMSP	3	0,3	0,0	0,6	0,0	1,0

Município do Rio de Janeiro (2012)

## 5.2 CARACTERÍSTICAS DAS GESTAÇÕES

Pacientes com EM e controles apresentaram igual percentual para paridade: 48,8% eram primíparas e 51,2% multíparas (Tabela 4).

Em 32,6% das pacientes com EM a gravidez não foi planejada; já nos controles 46,5% a gravidez não foi planejada.

Nas gestações de pacientes com EM 65,1% não se sentiram satisfeitas com os esclarecimentos recebidos pelos seus obstetras em relação à interação da doença com a gravidez. Quanto à orientação dos neurologistas 86,0% sentiram-se satisfatoriamente orientadas.

Não houve uso de álcool ou tabaco durante a gestação em pacientes com EM, e controles.

Durante a gestação 83,7% das pacientes com EM não apresentaram surtos da doença. Das que apresentaram surtos da doença (n=6), três apresentaram um surto no primeiro trimestre, uma apresentou um surto no segundo trimestre e duas apresentaram um surto no terceiro trimestre (média de surtos durante a gestação =0,14).

O EDSS médio na gestação para a forma EMRR foi 0,4 e para a forma EMSP, 0,8. O EDSS médio pós-gestação (considerado em até 45 dias após o parto) foi 1,4, para a forma EMRR e 4,2 para a forma EMSP.

Quanto aos abortos em pacientes com EM 79,1% não apresentaram aborto. Houve uma média de 0,3 abortos espontâneos (seis pacientes com um aborto, duas com dois abortos, e uma com três abortos). No grupo controle, 81,4% das pacientes não apresentaram aborto. A média também foi de 0,3 abortos espontâneos (nove pacientes com um aborto, quatro com dois abortos, duas com três abortos e uma com quatro). O resultado do teste qui-quadrado não mostrou associação entre abortos nas pacientes com EM e controles (valor de  $p = 0,937$ ) (Tabela 4).

Tabela 4: Características das gestações de pacientes com EM e controles

Características	EM		Controles		Total		Valor de p
	N	%	N	%	N	%	
Paridade							1,000
Primíparas	21	48,8	42	48,8	63	48,8	
Multíparas	22	51,2	44	51,2	66	51,2	
<i>Total</i>	43	100,0	86	100,0	129	100,0	
Abortos							0,937
Nenhum	34	79,1	70	81,4	104	80,6	
Um ou mais	9	20,9	16	18,6	25	19,4	
<i>Total</i>	43	100,0	86	100,0	129	100,0	

Município do Rio de Janeiro (2012)

Das pacientes com EM 21,4% (1=ND) engravidaram em uso de medicação para tratamento da doença (rituximabe n=1, acetato de glatiramer n=2, interferon n=3 e corticóide n=3). Nenhuma paciente do grupo controle engravidou em uso de medicação teratogênica. Durante a gestação 41,7% pacientes com EM fizeram uso de medicação (corticóide, imunoglobulina, antibióticos, ácido fólico e vitaminas). No grupo controle 81,0% (antibióticos, ácido fólico e vitaminas).

Não houve significância estatística entre as variáveis relacionadas com o uso de medicamentos, tanto no início da gestação como durante a gestação com ocorrência de malformações em ambos os grupos.

A frequência de intercorrências no pré-natal das pacientes com EM foi de 48,7%, no grupo controle 44,2%; para a variável infecção urinária houve diferença significativa quando comparados casos e controles  $p=0,011$  (Tabela 5).

Tabela 5: Distribuição porcentual de intercorrências nas gestações nas pacientes com EM

Intercorrência	EM		Controles	
	N	%	N	%
Nenhuma	22	51,2	48	55,8
1 surto	5	11,6	-	-
Ameaça de parto pré-maturo	1	2,3	-	-
Anemia	4	9,3	2	2,3
Aumento da pressão arterial	2	4,7	1	1,2
Fratura de membro superior	1	2,3	-	-
Infecção urinária	4	9,3	27	31,4
Toxemia	-	-	1	1,2
Pneumonia	1	2,3	-	-
Pré-eclâmpsia	1	2,3	-	-
Pré-eclâmpsia / 1 surto	1	2,3	-	-
Sangramento	1	2,3	-	-
Candidíase	-	-	2	2,3
Hipertensão arterial, infecção urinária	-	-	1	1,2
Hemorroidas	-	-	1	1,2
Infecção urinária, prematuridade	-	-	1	1,2
Pielonefrite	-	-	1	1,2
Sofrimento fetal	-	-	1	1,2
Total	43	100,0	86	100,0

Município do Rio de Janeiro (2012)

### 5.3 CARACTERÍSTICAS DOS PARTOS

A média de idade no parto das pacientes com EM foi 28,6 anos e controles 28,7 anos. Em relação à via de parto, 79,1% das pacientes com EM tiveram cesariana. No grupo controle, esse porcentual foi de 61,6% (valor de  $p=0,046$ ). Em relação à indicação da via de parto nas pacientes com EM 48,8% tiveram cesarianas indicadas pela doença ( $p<0,001$ ).

A média da idade gestacional no parto das pacientes com EM foi 38,4 semanas (um pré-termo, um pré-termo extremo e três gestações pós-termo), no grupo controle 39,0 semanas (sete pré-termo e 10 pós-termo).

Pelo teste t para duas amostras independentes, a média de idade gestacional não foi estatisticamente significativa nos grupos caso e controle, considerando 5% com nível de significância.

Anestesia peridural foi usada em 34,2% das pacientes com EM e 13,1% dos controles e a raquianestesia em 34,2% de pacientes com EM e 53,6% de controles ( $p=0,015$ ). Outros tipos de anestesia foram: locorregional e geral (Tabela 6).

Tabela 6: Anestesia em pacientes com EM e controles

Anestesia	EM		Controles		Total		Valor de p
	N	%	N	%	N	%	
Nenhuma	3	7,9	2	2,4	5	4,1	0,015
Peridural	13	34,2	11	13,1	24	19,7	
Raquianestesia	13	34,2	45	53,6	58	47,5	
Outros	9	23,7	26	31,0	35	28,7	
Total	38	100,0	84	100,0	122	100,0	

ND=5 (pacientes com EM), ND=2 (controles).

Município do Rio de Janeiro (2012).

#### 5.4 CARACTERÍSTICAS DOS RECÉM-NASCIDOS

Características selecionadas das gestações dos RN de pacientes com EM e controles estão apresentadas na Tabela 7. Em relação ao sexo, as gestações com EM resultaram em 55,8% dos RN do sexo feminino e 44,2% sexo masculino. No grupo controle 52,3% sexo feminino e 47,7% sexo masculino.

Tabela 7: Medidas descritivas das características dos RN de pacientes com EM e controles

Características	N	Média	Mediana	Desvio padrão	Mínimo	Máximo	Valor de p
Peso (gramas)							0,292
EM	39	3171,4	3150,0	634,1	438,0	4350,0	
Controles	82	3284,2	3305,0	502,2	1820,0	4495,0	
Altura (cm)							0,225
EM	39	48,9	49,0	4,1	27,0	54,0	
Controles	81	49,6	50,0	2,4	43,0	57,0	
Perímetro cefálico (cm)							0,517
EM	26	34,2	35,0	2,7	22,0	37,0	
Controles	80	34,5	34,2	1,5	30,0	39,0	
Apgar 1º minuto							0,000
EM	31	8,8	9,0	0,5	8,0	10,0	
Controles	83	8,0	9,0	1,6	0,0	9,0	
Apgar 5º minuto							0,100
EM	28	9,6	10,0	0,6	8,0	10,0	
Controles	83	9,2	9,0	1,3	0,0	10,0	

Município do Rio de Janeiro (2012).

Em RN de pacientes com EM houve 2,5% (n=1) RN com baixo-peso (<2500g, Khan et al., 2010) e gestação a termo. No grupo controle não houve RN com baixo-peso e gestação a termo, ND=4 em ambos os grupos.

Em relação às intercorrências no berçário (Tabela 8), 81,4% RN de pacientes com EM não as apresentaram, e no grupo controle foi de 86% igualmente não apresentaram intercorrências (p=0,661).

Tabela 8: Intercorrências no berçário em pacientes com EM e controles

Intercorrência	EM		Controles		Total	
	N	%	N	%	N	%
Aspiração de líquido meconial	-	-	1	1,2	1	0,8
Aspiração de líquido amniótico	-	-	2	2,3	2	1,6
Controle da glicemia	-	-	1	1,2	1	0,8
Discreta hidrocele bilateral	-	-	1	1,2	1	0,8
Hemangioma frontal	1	2,3	-	-	1	0,8
Hipoglicemia neonatal	-	-	1	1,2	1	0,8
Icterícia	3	7,0	1	1,2	4	3,1
Internação UTI	-	-	1	1,2	1	0,8
Perda de peso	-	-	1	1,2	1	0,8
Prematuridade	-	-	2	2,3	2	1,6
Prematuridade extrema*	1	2,3	-	-	1	0,8
Taquipnéia transitória do RN	-	-	1	1,2	1	0,8
Nenhuma	35	81,4	74	86,0	109	84,5
ND	3	7,0	-	-	3	2,3
Total	43	100,0	86	100,0	129	100,0

UTI=unidade de tratamento intensivo, prematuridade extrema\* (RN entre 22 e 28 semanas de gestação - KHAN et al., 2010) = RN vivo pesando a 438g e idade gestacional de 23 semanas que permaneceu internado em UTI neonatal e faleceu. Município de Rio de Janeiro (2012).

Malformações não foram encontradas em 90,7% dos RN de pacientes com EM; apenas um RN apresentou desvio ulnar da mão. No grupo controle 97,6% pacientes não apresentaram malformações, um RN nasceu com um dedo extranumerário na mão esquerda e outro apresentou malformação de cordão umbilical com consequente trombose e morte fetal (Tabela 9).

Tabela 9: Malformações em RN de pacientes com EM e controles

Malformações	EM		CONTROLES		Total	
	N	%	N	%	N	%
Nenhuma	39	90,7	84	97,6	123	95,3
Dedo extranumerário mão esquerda	-	-	1	1,2	1	0,8
Desvio ulnar da mão	1	2,3	-	-	1	0,8
Trombose de cordão	-	-	1	1,2	1	0,8
ND	3	7,0	-	-	3	2,3
Total	43	100,0	86	100,0	129	100,0

Município do Rio de Janeiro (2012)

No grupo de pacientes com EM 79,5% amamentaram seus RN, 10,3% não amamentaram, 10,3% estavam com a amamentação em curso ao final do trabalho. No grupo controle, 90,7% amamentaram seus RN e 9,3% não amamentaram ( $p=0,016$ ).

## 5.5 CARACTERÍSTICAS DOS SURTOS DA EM NO PUERPÉRIO

A frequência média de surtos da EM após o parto foi 0,46. Nas 43 gestações estudadas um total de 48,8% não os apresentaram, 12,8% dos surtos ocorreram nos três primeiros meses após o parto, 33,7% nos meses subsequentes e dois= ND (Tabela 10).

Quanto ao uso de imunoglobulina após o parto para prevenção de surtos da doença (Tabela 11), 31% fizeram a profilaxia, 69% não usaram.

Das pacientes que usaram imunoglobulina, seis (50%) não apresentaram surtos nos três primeiros meses após o parto, seis (50%) apresentaram surtos após o parto (uma apresentou um surto no primeiro trimestre e cinco apresentaram surtos após os três primeiros meses do parto) 1=ND.

Das pacientes que não usaram imunoglobulina, 14 (53,8%) não apresentaram surtos nos três primeiros meses após o parto e 12 (46,2%) apresentaram surto após o parto (quatro no primeiro trimestre e oito após os três primeiros meses do parto) 3=ND.

Quando se relacionam as variáveis: uso de imunoglobulina e surtos após o parto entre puérperas que usaram e não usaram imunoglobulina não houve associação estatisticamente significativa ( $p=0,651$ ) quanto à proteção da imunoglobulina.

Tabela 10: Distribuição porcentual de surtos após o parto em pacientes com EM

Características	N	%
Surtos após o parto		
Nenhum surto	21	48,8
Pelo menos um surto	20	46,5
Sem informação	2	4,7
Total	43	100,0

ND = 2. Município do Rio de Janeiro.

Tabela 11: Distribuição porcentual de surtos após o parto em relação ao trimestre em pacientes com EM

Características	N	%
Dias após o parto		
Nenhum	21	53,8
Primeiro trimestre	5	12,8
Após o primeiro trimestre	13	33,3
Total	39	100,0

ND = 2. Município do Rio de Janeiro (2012).

Tabela 12: Uso profilático de imunoglobulina em puérperas com EM

Imunoglobulina	EM		Controles		Total		Valor de p
	N	%	N	%	N	%	
Sim	13	31,0	0	0,0	13	10,6	0,000
Não	29	69,0	86	100,0	115	89,4	
Total	42	100,0	86	100,0	128	100,0	

ND = 1. Município do Rio de Janeiro (2012).

## 6 DISCUSSÃO

O presente estudo incluiu a análise de gestações de pacientes com EM e comparou-as com gestações de mulheres saudáveis pareadas pela idade e paridade na época do parto. As perguntas aqui propostas foram motivadas pela alta frequência com que a EM incide em mulheres em idade reprodutiva e de como a gestação e a tomada de decisão para engravidar impactam suas vidas. Hipotetizamos que o resultado obstétrico poderia ser diferente, e analisamos as variáveis associadas aos dois grupos.

Nosso estudo encontrou maior frequência de maior nível de escolaridade entre as pacientes com EM. Esses resultados podem ser interpretados de duas maneiras, considerando que a escolaridade não foi critério de pareamento: primeiro, a EM prevalece em uma população mais escolarizada, que tem mais acesso à informação e cuidados básicos de saúde, como imunizações e melhor vivência em áreas com saneamento básico, o que está de acordo com o aumento de incidência desta condição em populações de países em desenvolvimento, chamada teoria da higienização (OKADA et al., 2010). Outra forma de interpretação da baixa escolaridade do grupo controle seria decorrente de uma característica da população atendida em hospitais públicos, mesmo que universitários, mas que não estão associados a doenças de alta complexidade como os serviços de rotina de ginecologia/obstetrícia do HUGG. Quando comparamos os resultados da escolaridade de pacientes e controles dessa série com os encontrados por outros autores observamos que Liguori et al, 2009 embora não tenham comparado com controles também encontraram alto nível de escolaridade entre pacientes com EM que apresentaram uma média de 15,8 anos de estudo.

Encontramos maior número de pacientes com forma EMRR (93,9%) do que as formas EMSP (6,1%). Jalkanen, Alanen e Airas (2010) e Hellwig e colaboradores (2008) em estudos epidemiológicos de gestantes com EM descreveram todas as gestantes com a forma EMRR, Liguori e colaboradores (2009) descreveram 90% de suas pacientes com a forma EMRR, 8.6% EMSP e 1.3% EMPP e L.van der Kop e colaboradores (2011) 99,1% EMRR e 0,9% EMPP. Era de se esperar um resultado como este, pois as formas de EMRR estão associadas a perfis de incapacidade menos graves, principalmente a motora o que permite o acesso dessas pacientes a uma qualidade de vida melhor, incluindo neste aspecto a atividade sexual, o

planejamento familiar e conseqüentemente a gestação. Os resultados iguais na frequência de paridade entre as pacientes com EM e grupo controle reflete o cuidadoso pareamento realizado no presente estudo, com o objetivo de interpretar sem viés os aspectos de morbidade supostamente atribuídos à paridade nas pacientes com EM. Neste contexto, a frequência de abortos espontâneos nos dois grupos não foi estatisticamente significativa ( $p=0,937$ ). O número de abortos espontâneos encontrados por Liguori e colaboradores, foi de 15.6%, menor do que o observado na nossa série. Liguori e colaboradores (2009) separaram os abortos espontâneos dos abortos provocados por prescrição médica (11.4%). Não podemos comparar nossos resultados com aqueles encontrados em países nos quais o aborto é legalizado, talvez, a informação obtida neste estudo possa ter omitido a informação de aborto provocado, em função dos aspectos legais que ocorrem no Brasil. Esse fato talvez justifique a maior frequência de abortos espontâneos na nossa série (20,9%) quando comparada com outros autores embora Hellwig e colaboradores (2008) tenham encontrado em seu estudo uma frequência de abortos espontâneos de 23% e De las Heras e colaboradores (2007) uma frequência de 21% de abortos espontâneos mais próximos ao nosso estudo e um pouco mais altos do que a população geral em torno de 15% (REZENDE; MONTENEGRO; BARCELLOS, 1990).

A exposição a medicação tanto no início da gestação como durante, em pacientes com EM e controles não resultou em número de malformações significativas, Fragoso et al., 2009 não encontraram malformações, apesar de ter sido relativamente alta a exposição a drogas para EM.

A terapia imunomodulatória para o tratamento da EM deve ser suspensa antes da concepção porque muitas destas medicações permanecem em investigação a respeito da segurança do seu uso na gravidez (STUART; BERGSTROM, 2011). Ainda não existem estudos randomizados que autorizem o uso de imunossuppressores ou imunomoduladores durante a gestação. A conduta atual orienta para a suspensão do medicamento antes da gestação ou imediatamente quando do diagnóstico de gravidez (DE LAS HERAS et al., 2007; SCHOENDORFER; SCHAEFER, 2009). Surtos da doença que ocorram durante a gestação podem ser tratados com corticóides ou imunoglobulina quando necessário (ACHIRON et al., 2004).

Em nosso estudo podemos observar uma diminuição dos surtos durante a gravidez e aumento após o parto. Nossos dados estão de acordo com outros

autores que mostram que o número de surtos da EM diminuem durante a gestação aumentando no terceiro trimestre e nos três primeiros meses após o parto (CONFAVREUX et al., 1998; LIGUORI et al., 2009; HELLWIG et al., 2008; JALKANEN; ALANEN; AIRAS, 2010).

Em nosso estudo a infecção urinária foi significativamente maior no grupo controle ( $p=0,011$ ). A anemia prevaleceu nas pacientes com EM mas sem diferença significativa. Para Dahal e colaboradores (2008) anemia e infecção urinária são prevalentes em gestantes com EM. Ambas as afecções são comuns na gestação e inerentes à fisiologia da mesma. A infecção urinária ocorre pela ação da progesterona hormônio elevado na gestação que lentifica a peristalse ureteral e esvaziamento vesical favorecendo a contaminação vesical (REZENDE; MONTENEGRO; BARCELLOS, 1990). O número significativamente menor de infecções urinárias no grupo de gestantes com EM talvez possa ser consequência, nesta coorte, de melhores orientações durante o pré-natal como aumento da ingestão hídrica, micções regulares e o hábito de urinar antes e após o coito, cuidados importantes na orientação destas pacientes considerando que infecções sabidamente podem piorar sintomas da EM. Dahal et al., 2005 que atribuem seus resultados aos déficits neurológicos já instalados nestas pacientes.

Em nosso estudo a média de idade gestacional no momento do parto concordou com a literatura mostrando gestações a termo em gestantes com EM (média de 38.4) sem diferenças significativas quando comparadas com controles (média de 39) apesar do alto índice de cesarianas eletivas nas pacientes com EM, este resultado pode refletir o bom ambiente uterino encontrado nestas gestações, além de assistência pré-natal eficiente. Outros estudos corroboram nossos resultados mostrando que a média de idade gestacional no parto ocorre com gestações a termo Hellwig e colaboradores (2008) - 38 semanas, Jalkanen, Alanen e Airas (2010) - 39 semanas e Frago e colaboradores (2009) - 37.6 semanas.

Observamos aqui número significativamente maior de pacientes com EM submetidas à anestesia peridural em comparação com o grupo controle. Quanto à raquianestesia este resultado foi inverso e significativamente maior no grupo controle. Podemos justificar esses dados baseados na preferência da analgesia peridural em pacientes com EM pois, apesar do anestésico não ser considerado neurotóxico a analgesia peridural determina menor concentração local de anestésico no líquido com menor exposição de áreas desmielinizadas ao anestésico fato que

poderia influenciar o aumento do número de surtos da doença após o parto (BENNETT, 2005; KUCZOWSKI, 2006).

Em nosso estudo não houve diferenças significativas nas médias de peso, altura e perímetros cefálicos dos RN de gestantes com EM quando comparados com controles. Em relação aos RN de mães com EM a literatura é conflitante. Estudos de L Van der Kop e colaboradores (2011) e Jalkanen, Alanen e Airas (2010) corroboram nosso estudo não encontrando médias de peso e altura menores em RN de mães com EM e controles. Finkelsztejn e colaboradores (2011a) encontraram baixo-peso de RN semelhante à população sem EM independentemente do uso de drogas para o tratamento da EM.

Ao contrário, Dahal e colaboradores (2005) encontraram menores médias de peso e altura com médias de PC normais quando comparados com controles em gestações a termo e atribuíram tais resultados à alterações na função uterina consequentes à disfunção neuronal destas pacientes que levariam à um ambiente intra-uterino subótimo com consequente influência no crescimento fetal podendo ocasionar um crescimento intrauterino restrito (CIUR). Estes estudos, contudo, não informam dados sobre uso de medicação no início ou durante a gestação, forma da doença ou EDSS das pacientes no início da gestação, o que talvez possa ter influenciado os resultados encontrados. Hellwig e colaboradores (2008) embora tenham encontrado médias de peso e altura menores em RN de gestações a termo de mães com EM quando comparados com controles hipotetizam a possibilidade da interferência de medicamentos em sua coorte. Bennet e colaboradores (2009) em seu estudo encontraram alta prevalência de CIUR em pacientes com EM quando comparados aos controles, contudo, ressaltam ser o diagnóstico de CIUR um diagnóstico pré-natal baseado em mensurações ultrassonográficas pareadas à idade gestacional e não só ao peso de nascimento dos RN. A maioria dos estudos sobre resultados das gestações em pacientes com EM têm utilizado muito mais o peso de nascimento dos RN do que parâmetros gestacionais na definição de resultados adversos (BENNETT, 2009).

Embora o diagnóstico definitivo de CIUR não possa ser concluído até o parto, deve ser feito durante a gestação através da medida seriada do fundo uterino e mensurações ultrassonográficas do tamanho e crescimento fetal, suplementada pela dopplerfluxometria (MOREIRA NETO; CÓRDOBA; PERAÇOLI, 2011).

Houve diferença significativa na média do score de Apgar do 1º minuto entre os RN de pacientes com EM e controles, no 5º minuto não houve diferenças significativas. L Van der Kop e colaboradores (2011) não encontraram diferenças significativas nas médias de Apgar do 5º minuto entre de RN de pacientes com EM e controles. Dahal e colaboradores (2005) encontraram resultado semelhante entre apgar de RN de pacientes com EM e RN de gestantes sem EM embora não forneçam os valores médios dos scores de Apgar. Em relação a diferença significativa no índice de Apgar do 1º minuto, o mesmo pode ser atribuído à fatores inerentes ao ato cirúrgico relacionados a características do obstetra como tempo de retirada do RN, habilidade do pediatra em liberar as vias aéreas superiores dos RN, quantidade de líquido amniótico nas vias superiores do RN e até mesmo a temperatura da sala de parto.

Com relação às intercorrências no berçário não houve diferenças significativas entre RN de mães com EM e controles ( $p=0,661$ ), sendo que as intercorrências encontradas no grupo de RN de pacientes com EM foram consequentes a problemas obstétricos e não relacionados à doença. Nosso estudo é o primeiro a analisar tais dados, não havendo estudos que nos permitam comparações.

Apesar do uso de medicação tanto no início quanto durante a gestação, a frequência de malformações não foi significativa entre RN de gestantes com EM e controles. Em estudo anterior do nosso grupo, não foram encontradas malformações apesar da exposição a drogas para EM ter sido relativamente alta (FRAGOSO et al., 2009). Finkelsztein e colaboradores (2011b) observaram 1,4% de malformações em RN de gestantes com EM expostas à medicação para tratamento da doença durante a gestação.

Nesta coorte a doença materna não foi fator determinante para resultados neonatais adversos, apesar do índice de Apgar ter sido significativamente menor nos neonatos de gestantes com EM. Contudo, os dois grupos apresentaram Apgar elevado, o que não caracteriza a EM como causa de efeito adverso nesses neonatos.

O baixo nível de incapacidade das pacientes com EM medido pelo EDSS, já discutido anteriormente, justifica os resultados neonatais encontrados e os resultados semelhantes quando comparados com os controles.

Em nosso estudo a EM não foi fator limitante para amamentação, 72% das pacientes amamentaram seus RN, no grupo controle, 90,7%. No estudo de Finkelsztein e colaboradores (2011b), 86% das pacientes com EM amamentaram e no trabalho de Jalkanen, Alanen e Airas (2010), 90.2%. Talvez a diferença significativa entre casos e controles encontrada em nosso estudo ( $p=0,016$ ) possa ser atribuída a presença de surtos após o parto com interrupção da amamentação para tratamento, necessidade da reintrodução de imunomoduladores ou fatores inerentes à própria amamentação. Hellwig e colaboradores (2008) relatam que 24% dos RN de pacientes com EM interromperam a amamentação para corticoterapia para tratamento de surtos após o parto e no estudo de Liguori e colaboradores (2009) 66,7% dos RN não foram amamentados pela necessidade da reintrodução dos imunomoduladores.

Os estudos atuais encorajam a amamentação em pacientes com EM e embora não haja consenso; alguns trabalhos relacionam a amamentação a uma diminuição na frequência de surtos após o parto por aumento nos níveis de interferon- $\gamma$  produzidas por células T CD4+ cuja diminuição estaria relacionada ao aumento do na frequência de surtos após o parto (KIESEIER; WIENDL, 2010). Portaccio e colaboradores (2011) não encontraram relação entre amamentação e diminuição de surtos após o parto, para eles este fato pode simplesmente refletir uma interação entre o comportamento da paciente intimamente ligado à atividade da doença, ou seja pacientes com graus mais brandos de doença antes e durante a gestação tendem a ter desejo de amamentar e estas apresentam conseqüentemente menor frequência de surtos da doença.

Em nosso estudo podemos observar uma diminuição da média do número de surtos da doença durante a gestação quando comparada com a média de surtos no ano anterior a gestação e um aumento da média de surtos após o parto, embora o pequeno número de pacientes não nos permita cálculo de significância estatística, nosso estudo corrobora a literatura que cita um aumento do número de surtos no primeiro trimestre após a gestação (HELLWIG et al., 2009). Este comportamento da doença durante o curso natural da gestação foi semelhante ao encontrado pelo estudo PRIMIS (VUKUSIK et al., 2004). Igualmente Salemi e colaboradores (2004) e Hellwig e colaboradores (2008) também mostraram em seu estudo um aumento significativo do número de surtos da EM ocorridos após o parto, principalmente no primeiro trimestre.

Em relação ao uso de imunoglobulina após o parto para prevenção dos surtos da doença e a ocorrência dos mesmos não encontramos diferença significativa entre as pacientes que fizeram uso e aquelas que não fizeram uso da imunoglobulina. Achiron e et al (2004) concluíram em seu estudo que o uso da imunoglobulina após o parto foi capaz de causar uma diminuição do número de surtos da doença, mas enfatizam que mais estudos são necessários para confirmar seus achados. Haas e Hommes (2007) em seu estudo também mostraram uma diminuição do número de surtos da doença nas pacientes que usaram imunoglobulina após o parto, mais ressaltaram que a taxa média de surtos da doença no primeiro trimestre após a gestação não mostrou uma exacerbação quando comparada com a média de surtos no ano anterior a gestação podendo refletir um retorno gradual à média de surtos existentes antes da gestação naquelas pacientes. Embora se observe uma exacerbação dos surtos da doença nos três primeiros meses após o parto, em nenhuma paciente o número de surtos parece ser diferente do que o observado antes da gestação. A gestação não parece afetar o curso clínico da doença (DWOSH et al., 2003).

Embora os três primeiros meses após o parto tenham se mostrado de maior risco para exacerbação da doença, o mecanismo exato pelo qual isto ocorre permanece desconhecido. Apesar do número de surtos no ano anterior a gestação e o número de surtos durante a gestação poderem ser fatores diretamente ligados à maior ou menor exacerbação da doença no primeiro trimestre após o parto, ainda não existe com segurança nenhuma variável capaz de identificar com certeza quais as pacientes que irão apresentar a piora da doença após o parto (VUKUSIK et al., 2004). Para Hellwig e colaboradores (2008) o uso da imunoglobulina após o parto tem fornecido evidências limitadas a respeito da prevenção do aumento do número de surtos após o parto.

Nossos dados em conjunto mostram características do período grávido-puerperal que podem contribuir para a estratégia na abordagem de pacientes com EM que desejam engravidar, e na decisão sobre os procedimentos a serem adotados na hora do parto. Consideradas gestantes de alto risco, isso acaba por contribuir no monitoramento de eventuais complicações desse período e em algumas variáveis igualá-las as gestantes sem EM. Um fator limitante deste estudo é o número de gestações incluídas, mas a comparação com outras coortes permitiu

uma análise dos dados encontrados que pode ser somada a outras casuísticas e a um número maior no futuro.

## 7 CONCLUSÕES

Pacientes com EM não apresentam maior morbidade nas diferentes variáveis do ciclo gestacional quando comparadas a gestantes saudáveis.

Não houve diferença significativa na média de peso entre RN de gestantes com EM e controles.

RN de mães com EM apresentam índice médio de Apgar do 1º minuto significativamente menor do que RN de gestantes saudáveis.

Número significativamente menor de pacientes com EM amamentaram seus RN quando comparados com controles.

Puérperas com EM que usaram imunoglobulina apresentaram igual frequência de surtos quando comparadas com aquelas que não o fizeram.

## 8 PERSPECTIVAS DESTE ESTUDO

Hipotetizamos encontrar maior morbidade no ciclo grávido-puerperal de pacientes com EM, mas nos surpreendemos encontrando dados que mostram serem estes semelhantes aqueles observados em gestantes saudáveis. A limitação deste estudo foi o número ainda pequeno de gestações analisadas, mas nossos dados corroboram o que outros autores já observaram, que a gestação pode apresentar fator protetor sobre a doença, o que acabaria nivelando as possíveis complicações do ciclo grávido-puerperal com os de gestantes sem doença neurológica.

O presente estudo deve ser ampliado para reproduzir, ou não, os dados aqui encontrados. Mas considerando os dados aqui observados, a recomendação para gestantes com EM pode mudar e aquelas com desejo de engravidar, na dependência de outros fatores de risco, pode não encontrar na EM a contra-indicação *stricto sensu*.

Entre as perspectivas deste estudo está à implantação de um ambulatório de acompanhamento de gestantes com EM e outras doenças desmielinizantes do SNC no HUGG que se transforme em referência no sistema de saúde da cidade do Rio de Janeiro e a nucleação de Doutores. Este é um dos objetivos do CNPq/CAPES quando acompanha os seus egressos e essa prestação de serviço, com implicação social, estaria ligada a PGNEURO, dentro da forte linha de pesquisa em Doenças Desmielinizantes deste curso. Neste contexto, o acompanhamento dessas gestantes viabilizaria a ampliação da rede de pesquisa com laboratórios conexos, e deverá incluir o perfil imunológico dos diferentes períodos do ciclo-grávido puerperal junto ao Laboratório de Neuroimunologia da PGNEURO. Há ainda a perspectiva de pós-doutorado dentro desta linha e do início da orientação de novos alunos pelas mãos da recém-doutora.

## REFERÊNCIAS

- ACHIRON, A.; KISHNER, I.; DOLEV, M.; STERN, Y.; DULITZKY, M.; SCHIFF, E.; ACHIRON, R. Effect of intravenous immunoglobulin treatment on pregnancy and postpartum-related relapses in multiple sclerosis. *Journal of Neurology*, v. 251, n. 9, p. 1133-1137, 2004.
- ALVES-LEON, S. V. Doenças desmielinizantes do sistema nervoso central. In: Doenças Desmielinizantes Inflamatórias Idiopáticas do Sistema Nervoso Central. Manole, v.1, 2007.
- BENNET, K.A. Pregnancy and Multiple Sclerosis. *Clinical Obstetrics and Gynecology*, v. 48, n. 1, p. 38-47, 2005.
- CONFAVREUX, C.; HUTCHINSON, M.; MARTINE, M.; CORTINOVIS-TOURNIAIRE, P.; THIBAUT, M. Rate of Pregnancy - Related Relapse in Multiple Sclerosis. *New England Journal of Medicine*, v. 339, n. 5, p. 283-291, 1998.
- DAHAL, J.; MYHR, M. K.; DALTVET, K. A.; HOFF, J. M.; GILHUS, N. E. Pregnancy, delivery, and birth outcome in women with multiple sclerosis. *Neurology*, v. 65, p. 1961-1963, 2005.
- DAHAL, J.; MYHR, K. M.; DALTVET, A. K.; GILHUS, N. E. Planned vaginal births in women with multiple sclerosis: delivery and birth outcome. *Acta Neurologica Scandinavica*, v. 113, n. 183, p. 51-54, 2006.
- DAHAL, J.; MYHR, K. M.; DALTVET, A. K.; GILHUS, N. E. Pregnancy, delivery and birth outcome in different stages of maternal multiple sclerosis. *Journal of Neurology*, v. 255, p. 623-627, 2008.
- DE LAS HERAS, V.; DE ANDRÉS, C.; TÉLLEZ, N.; TINTORÉ, M. Pregnancy in multiple sclerosis patients treated with immunomodulators prior to or during part of the pregnancy: a descriptive study in the Spanish population. *Multiple Sclerosis*, v. 13 p. 981-984, 2007.
- D'HOOGE, M.B.; NAGELS, G.; UIDEHAAG, B.M.J. Long-term effects of childbirth in MS. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, v. 81, p. 38-41, 2010.

DWOSH, E.; GUIMOND, C.; DUQUETTE, P.; SADOVNICK, A. D. The interaction of MS and Pregnancy: a critical review. *International Multiple Sclerosis Journal*, v. 10, n. 2, p. 38-42, 2003.

FERNANDES, L. R. A.; FERNANDES, R. P.; FRAGOSO, Y. D.; LIPPI, U. G. Esclerose múltipla e Gravidez. *Einstein*, v. 5, n. 2, p. 173-176, 2007.

FERRERO, J.; PIMENTEL, J. *Neurologia - Princípios, Diagnóstico e Tratamento*. Lidel, 2006.

FERRERO, S.; PRETTA, S.; RAGNI, N. Multiple Sclerosis: management issues during pregnancy. *European Journal Obstetrics Gynecology and Reproductive Biology*, v. 115, n.1, p. 3-9, 2004.

FINKELSZTEJN, A.; BROOKS, J.B.B.; PASCHOAL JR, F.M.; FRAGOSO, Y.D. What can we really tell women with multiple sclerosis regarding pregnancy? A systematic review and meta-analyses of literature. *BJOG An International Journal of Obstetrics and Gynaecology*. v. 118, n. 7, p 790-797, 2011a.

FINKELSZTEJN, A.; FRAGOSO, Y.D.; FERREIRA, M.L.B.; LANA-PEIXOTO, M.A.; ALVES-LEON, S.V.; GOMES, S.; DAMASCENO, B. P.; MENDES, M.F.; SALGADO, P. R.; CORREA, E.C.; COMINI-FROTA, E.R.; DINIZ, D.S.; GAMA, P.D.; KAIMEN-MACIEL, D.R.; MORALES, R.R.; ARRUDA, W.O.; GRZESIUK, A. K.; KHOURI, J.M.N.; LOPES, J.S.; ROCHA, C.F.; DOMINGUES, R.; GONÇALVES, M.V.M.; LORENTI, M.A.; PAROLIN, M.K.F.; SIQUINELI, F.; TOSTA, E.D.; BROOKS, J.B.B.; GALLINA, A.S.; MELGES, L.D.M.; RUOCCO, H.H. The Brazilian database on pregnancy in multiple sclerosis. *Clinical Neurology and Neurosurgery*, v. 113, n. 4, p. 277-80, 2011b.

FRAGOSO, Y. D.; FINKELSZTEJN, A.; COMINI-FROTA, E. R.; GAMA, P. D. ; GRZESIUK, A. K.; KHOURI, J. N. M.; ALVES-LEON, S. V.; MORALES, R. R. Pregnancy and Multiple Sclerosis. The initial results from a Brazilian database. *Arquivos de Neuropsiquiatria*, v. 6, n. 3-A, p. 657-660, 2009.

FRITH, J. A.; Mc LEOD, J. G. Pregnancy and multiple sclerosis., v. 51, p. 495-498, 1988.

HAAS, J.; HOMMES, O. R. A dose comparison study of IVIG in postpartum relapsing-remitting multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis*, v. 13, p. 900-908, 2007.

HELLWIG, K.; HAGHIKIA, A.; MULLER, T.; SCHIMRIGK, S.; SCWÖDIAUER, V.; GOLD, R. Reproductive counselling, treatment and course of pregnancy in 73 German patients. *Acta Neurologica Scandinavica*, v. 118, p. 24-28, 2008.

HELLWIG, K.; BESTE, C.; SCHIMRIGK, S.; CHAN, A. Immunomodulation and Postpartum Relapses in Patients With Multiple Sclerosis. *Therapeutic Advances in Neurological Disorders*, v. 2, n.1, p. 7-11, 2009.

JALKANEN, A.; ALANEN, A.; AIRAS, L. Pregnancy outcome in women with multiple sclerosis: results from a prospective nationwide study in Finland. *Multiple Sclerosis*, v. 16, n. 8, p. 950-955, 2010.

KHAN, R.; BURGOYNE, L.; O' CONNELL, M.; DEMPSEY, E.M. Antenatal management of the expectant mother and extreme preterm infant at the limits of viability. *Irish Medical Journal*. v. 103, n. 9, p. 266-269, 2010.

KIESEIER, B. C.; WIENDL, H. Postpartum disease activity and breastfeeding in multiple sclerosis revisited. *Neurology*, v. 75, p. 392-393, 2010.

KUCZKOWSKI, K. M. Labor analgesia for the parturient with neurological disease: what does an obstetrician need to know? *Archives of gynecology and obstetrics*, v. 274, n. 1, p.41-6, 2006.

KURTZE, J. F. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology*, v. 33, n. 11, p. 1444-1452, 1983.

L VAN DER KOP, M.; PEARCE, M.S.; DAHLGREN, L.; SYNNES, A.; SADOVNICK, D.; SAYO, A. L.; TREMLETT, H. Neonatal and Delivery Outcomes in Women with Multiple Sclerosis. *Annals of Neurology*, v.70, p. 41-50, 2011.

LEE, M.; O' BRIEN, P. Pregnancy and multiple sclerosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, v. 79, p. 1308-1311, 2007.

LEIBOWITZ, U.; ANTONOVSKY, A.; KATS, R.; ALTER, M. Does pregnancy increase the risk of multiple sclerosis? *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, v. 30, p. 354-357, 1967.

LIGUORI, F. N.; KLAJN, D.; ACION, L.; CÁCERES, F.; CALLE, A.; CARRÁ, A.; CRISTIANO, E.; DERI, N.; GARCEA, O.; JAUREGUIBERRY, A.; ONAHA, P.; PATRUCCO, L.; RICCIO, P.; ESCALANTE, R. R.; SALADINO, M.L.; SINAY, V.; TARULLA, A.; VILLA, A. Epidemiological characteristics of pregnancy, delivery and birth outcome in women with multiple sclerosis in Argentina. *Multiple Sclerosis*, v. 15, p. 555-562, 2009.

MOREAU, T.; BRUNOT, S.; COUVREUR, G.; FROMONT, A. Pregnancy and multiple sclerosis. *Presse Medicale*, v. 39, n. 3, p. 389-94, 2010.

MOREIRA NETO, A. R.; CÓRDOBA, J. C. M.; PERAÇOLI, J. C. Etiologia da restrição de crescimento intra-uterino (RCIU). *Comunicação em Ciências e Saúde*, v. 22, n. 1, p. 21-30, 2011.

NASSAR JÚNIOR, A. P.; PIGNATARO, D. S.; FUZARO, M. M.; TILBERY, C. P. Questões éticas na esclerose múltipla sob o ponto de vista de médicos e pacientes. *Arquivos de Neuropsiquiatria*, v. 63, n. 1, p. 133-139, 2005.

NEUTEBOOM, R. F.; VERBAAK, E.; VOERMAN J. S. A.; VAN MEURS, M.; STEEGERS, E. A. P.; CHRISTIANE, J. M. G.; LAMAN, J. D.; HINTZEN, R. Q. First trimester interleukin 8 levels are associated with postpartum relapse in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis*, v. 15, n.11, p.1356-1358, 2009a.

NEUTBOOM, R. F.; VERBRAAK, E.; VOERMAN, J. S. A.; VAN MEURS, M.; STEEGERS, E. A. P.; CHRISTIANE, J. M. G.; LAMN, J. D.; HINTZEN, R. Q. Serum leptin levels during pregnancy in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis*, v. 15, p. 907-912, 2009b.

NEUTBOOM, R. F.; JANSSENS, A. C.; SIEPMAN, T. A.; HOPPENBROUWERS, I. A.; KETELSLEGERS, I. A.; JAFARI, N.; STEEGERS, E. A.; de GROOT, C. J.; HINTZEN, R. Q. Pregnancy in multiple sclerosis: clinical and self-report scales. *Journal of Neurology*, v. 259, n.2, p.311-317, 2012.

OKADA, H.; KUHN, C.; FEILLET, H.; BACH, J. F. The “hygiene hypothesis” for autoimmune and allergic diseases: an update. *Clinical and Experimental Immunology*, v. 160, n. 1, p. 1-9, 2010.

PAAVILAINEN, T.; KURKI, T.; PARKKOLA, R.; FARKKILA, M.; SALONEN, O.; DASTIDAR, P.; ELOVAARA, I.; AIRAS, L. Magnetic resonance imaging of the brain used to detect early post-partum activation of multiple sclerosis. *European Journal of Neurology*, v. 14, p.1216-1221, 2007.

POLMAN, C.H.; REINGOLD, S.C.; BANWELL, B.; CLANET, M.; COHEN, J.A.; FILIPPI, M.; FUJIHARA, K.; HAVRDOVA, E.; HUTCHINSON, M.; KAPPOS, L.; LUBLIN, F.D.; MONTALBAN, X.; O'CONNOR, P.; SANDBERG-WOLLHEIM, M.; THOMPSON, A.J.; WAUBANT, E.; WEINSHENKER, B.; WOLINSKY, J.S. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 Revisions to the McDonald criteria. *Annals of Neurology*, v. 69, n. 2, p. 292-302, 2011.

PORTACCIO, E.; GHEZZI, A.; HAKIKI, B.; MARTINELLI, V.; MAIOLA, L.; PATTI, F.; LA MANTIA, L.; MANCARDI, G.L.; SOLARO, C.; TOLA, M. R.; POZZILLI, C.; DE GIGLIO, L.; TOTARO, R.; LUGARESI, A.; DE LUCA, G.; PAOLICELLI, D.; MARROSU, M. G.; COMI, G.; TROJANO, M.; AMATO, M. P. Breastfeeding is not related to postpartum relapses in multiple sclerosis. *Neurology*, v. 77, n. 2, p. 145-150. 2011.

RAMAGOPALAN, S. V.; VALDAR, W.; DYMENT, D. A.; DE LUCA, G. C.; ORTHON, S. M.; YEE, I. M.; EBERS, G. C.; SANDOVINICK, A. D. No effect of preterm birth on the risk of multiple sclerosis: a population based study. *Bio Med Central Neurology*, v. 8, n. 30, 2008.

REZENDE, J.; COSLOVSKY, S. Repercussões da gravidez sobre o organismo. In: REZENDE, J. (Org.). *Obstetrícia*. 6ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1990. p. 113-114.

REZENDE, J.; MONTENEGRO, C.A.B.; BARCELLOS, J.M. Abortamento. In: REZENDE, J. (Org.). *Obstetrícia*. 6ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1990. p. 526.

SALEMI, G.; CALLARI, G.; GAMMINO, M.; BATTAGLIERI, F.; CAMMARATA, E.; CUCCIA, G.; D'AMELIO, M.; LUPO, I.; RAGONESE, P.; SAVETTIERI, G. The relapse rate of multiple sclerosis changes during pregnancy: a cohort study. *Acta Neurologica Scandinavica*, v. 110, p. 23-26, 2004.

SCHOENDORFER, C. W.; SCHAEFER, C. Multiple sclerosis, immunomodulators, and pregnancy outcome: a prospective observational study. *Multiple Sclerosis*, v. 15, p. 1037-1042, 2009.

SICOTTE, N. L.; LIVA, S. M.; KLUTCH, R.; PFEIFFER, P.; BOUVIER, S.; ODESA, S.; JACKSON WU; VOSKUHI, R. R. Treatment of multiple sclerosis with the pregnancy hormone estriol. *Annals of Neurology*, v. 52, p. 421-428, 2002.

STUART, M.; BERGSTROM, L. Pregnancy and multiple sclerosis. *Journal of Midwifery Womens Health*, v. 56, n. 1, p. 41-47, 2011.

VUKUSIK, S.; HUTCHINSON, M.; HOURS, M.; MOREAU, T.; CORTINOVIS-TOURNIAIRE, P.; ADELEINE, P.; CONFAVREUX, C. Pregnancy and multiple sclerosis (the PRIMS study): clinical predictors of post partum relapse. *Brain*, v. 127, p. 1353-1360, 2004.

**APÊNDICE A - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido****TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLERECIDO  
RESOLUÇÃO CNS Nº 196/96**

**Prezada Sra.**

Estamos desenvolvendo um estudo que visa avaliar o impacto da gestação na Esclerose Múltipla cujo título registrado no SISNEP é Análise descritiva dos fatores associados á via de parto em pacientes com Esclerose Múltipla. Por isso você está sendo convidada a participar deste estudo.

Esclareço que durante o trabalho não haverá riscos ou desconfortos, nem tampouco custos ou forma de pagamento pela sua participação no estudo. A fim de garantir a sua privacidade, seu nome não será revelado.

Estaremos sempre à disposição para qualquer esclarecimento acerca dos assuntos relacionados ao estudo, no momento em que desejar, através do telefone **(21) 22641437** e no seguinte local: ambulatório de ginecologia do Hospital Universitário Gaffrée e Guinle às segundas e quartas-feiras de 08:00 às 16:00 horas.

A presente pesquisa foi submetida à avaliação do Comitê de Ética em Pesquisa do HUGG, tendo sido aprovado do ponto de vista ético. O CEP/HUGG poderá ser contatado através do telefone **2264-5177**

É importante que você saiba que a sua participação neste estudo é completamente voluntária e que você pode recusar-se a participar ou interromper sua participação a qualquer momento sem penalidades ou perda de benefícios aos quais você tem direito.

Pedimos a sua assinatura neste consentimento, para confirmar a sua compreensão em relação a este convite, e sua disposição a contribuir na realização do trabalho, em concordância com a resolução CNS nº 196/96 que regulamenta a realização de pesquisas envolvendo seres humanos.

Desde já agradecemos a sua atenção.

---

**Pesquisador responsável**

Eu,-----, após a leitura deste consentimento declaro que compreendi o objetivo deste estudo e confirmo o meu interesse em participar desta pesquisa.

---

Rio de Janeiro,----/----/-----

**Assinatura do participante**

**APÊNDICE B - Questionário para pacientes com esclerose múltipla que engravidaram e tiveram seus RN durante ou após o diagnóstico da EM**



UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO  
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM NEUROLOGIA  
DOUTORADO EM NEUROLOGIA

**INFLUÊNCIA DA ESCLEROSE MÚLTIPLA NO CICLO GRÁVIDO  
PUERPERAL E RESULTADOS NEONATAIS**

**Questionário** para pacientes com Esclerose Múltipla que engravidaram e tiveram seus RN durante ou após o diagnóstico da EM.

Este questionário faz parte de uma pesquisa sobre a interação da gravidez na Esclerose Múltipla. Sua participação é muito importante. Suas respostas serão mantidas em sigilo. Em anexo ao questionário encontra-se o Termo de Consentimento e Livre esclarecido que informa sobre os objetivos da pesquisa e que deverá ser assinado caso você concorde em participar da pesquisa. Agradecemos sua colaboração e solicitamos que todas as questões sejam respondidas

<p><b>A. IDENTIFICAÇÃO:</b></p> <p>A1: Nome: _____ _____</p> <p>A2. Idade: _____ anos</p> <p>A3. Data de nascimento ____/____/____</p> <p>A4. Qual a sua naturalidade?  1.( ) Estado do Rio de Janeiro  2.( ) Outros Estados  3.( ) Não respondeu</p> <p>A5. Qual a sua cor?  1.( ) Branca  2.( ) Não branca</p> <p>A6. Qual a sua profissão?  R: _____</p> <p>A7. Nível de instrução  1. ( ) Ensino fundamental (primeiro grau) completo  2. ( ) Ensino fundamental (primeiro grau) incompleto  3. ( ) Ensino médio (segundo grau) completo  4. ( ) Ensino médio (segundo grau) incompleto  5. ( ) Ensino superior (terceiro grau) completo  6. ( ) Ensino superior (terceiro grau) incompleto  7. ( ) Pós-graduação completa  8. ( ) Pós-graduação incompleta</p> <p>A8. Qual foi a maternidade que você teve seu parto?  R: _____</p> <p>A8. Qual o endereço da maternidade?  R: _____</p> <p>A9. Qual o nome do seu (a) Obstetra?  R: _____</p> <p>A10. Qual o nome do seu (a) Neurologista:  R: _____</p>	<p>B4. Qual o EDSS na gestação?  R: _____</p> <p>B5: Qual o EDSS no pós-parto?  R: _____</p> <p>B6: Idade no início dos sintomas _____ anos</p> <p>B7: Quais foram seus primeiros sintomas?  R: _____  _____</p> <p>B8. Quantos surtos você teve até o presente momento?  R: _____</p> <p>B9. Quais foram os sintomas?  R: _____  _____</p> <p>B10. Quantas gestações você teve antes do diagnóstico da doença?  R: _____</p> <p>B11. Quantas gestações você teve depois do diagnóstico da doença?  R: _____</p> <p>B12. Qual o tipo de parto dessas gestações?  1. Cesariana  2. Parto Vaginal</p> <p>B13. Você teve algum aborto?  1.( ) Sim  2.( ) Não</p> <p>B14. Quantos abortos você teve?R: _____</p> <p>B15. Qual foi a medicação usada antes da gravidez para tratamento de EM?  R: _____</p> <p>B16. Você engravidou em uso de medicação para tratamento da EM ou outra medicação?  R: _____</p>
<p><b>B. VARIÁVEIS MATERNAS</b></p> <p>B1. Quando iniciaram os sintomas?  R: _____</p> <p>B2. Quando foi diagnosticada a doença?  R: _____</p>	<p>B17. Fez uso de medicação durante a gravidez?  R: _____</p> <p>B18. Qual foi a medicação usada depois da gravidez?  R: _____</p>

<p>B3. Qual o EDSS no diagnóstico? R: _____</p> <p>B20. Se teve surtos, quantos foram?R: ____</p> <p>B21. Você teve surtos na gravidez? 1.Sim 2.Não</p> <p>B22. Se teve surtos, quantos foram?R: ____</p> <p>B23. Você teve surtos após o parto? 1.Sim 2.Não</p> <p>B24. Se teve surtos, quantos foram quanto tempo após o parto?R: _____</p> <p>B25. Apresentou intercorrências na gravidez? 1.Sim 2.Não</p> <p>B26. Quais foram?R. _____</p> <p>B27. Há algum caso de Esclerose múltipla na família? 1.Sim 2.Não</p> <p>B28. Você fumou na gravidez? 1.Sim 2.Não</p> <p>B29. Quantos cigarros por dia?R. _____</p> <p>B30. Você fez uso de bebida alcoólica na gravidez? 1.Sim 2.Não</p> <p>B31. Quantas doses por dia?R. _____</p> <p>B32. A gravidez foi planejada? 1.Sim 2.Não</p> <p>B33. Você foi satisfatoriamente orientada por seu (a) Neurologista quanto a interação da gravidez com a EM? 1.Sim 2.Não</p>	<p>B19. Você teve surtos no ano anterior à gravidez? 1.Sim 2.Não</p> <p><b>C. VARIÁVEIS DO PARTO</b></p> <p>C1. Idade no parto: _____ anos</p> <p>C2. Qual a via de parto? 3. Cesariana 4. Parto Vaginal</p> <p>C3. Foi necessário o uso do Fórcepe? 1.Sim 2.Não</p> <p>C4. Você tinha o desejo ao parto vaginal? 1.Sim 2.Não</p> <p>C5. Seu (a) obstetra sugeriu a via de parto? 1.Sim 2.Não</p> <p>C6. Se o (a) obstetra sugeriu a via, qual a via sugerida? 1. Cesariana 2. Parto vaginal</p> <p>C7. Qual o motivo da sugestão? 1.EM 2.Causas obstétricas 3. Desejo da paciente</p> <p>C8. Se não sugeriu, qual foi o motivo? 1. Você desejava somente o parto vaginal (não havendo intercorrências fetais e maternas) 2. Você desejava somente o parto cesário 3. Parto vaginal aconteceu independente do desejo materno e da sugestão médica</p> <p>C9. Qual a justificativa para a indicação da cesariana? 1.EM 2.Causas obstétricas 3. Desejo da paciente ao parto cesário</p> <p>C10. Você apresentou alguma complicação (intercorrências) no parto? 1.Sim 2.Não</p>
--	--

<p>B34 Você foi satisfatoriamente orientada por seu (a) Obstetra quanto a interação da gravidez com a EM</p> <p>1.Sim 2.Não</p> <p>B35 Você amamentou?</p> <p>1.Sim 2.Não</p> <p><b>D. VARIÁVEIS DOS RN</b></p> <p>D1. Data de nascimento: __/__/__</p> <p>D2. Sexo:</p> <p>1. ( ) Feminino 2. ( ) Masculino</p> <p>D3. Idade gestacional _____ semanas</p> <p>D4. Peso _____ gramas</p> <p>D5. Altura _____ cm</p> <p>D6. Perímetro cefálico _____ cm</p> <p>D7. Apgar 1º minuto _____</p> <p>D8. Apgar 5º minuto _____</p> <p>D9 Malformações _____</p> <p>D10. Apresentou intercorrências no berçário?</p> <p>1.( ) sim 2.( ) Não</p>	<p>C11. Qual foi?R: _____</p> <p>C12. Fez uso de alguma medicação para indução do parto?</p> <p>1.Sim 2.Não</p> <p>D11. Se apresentou intercorrências no berçário, quais foram?R _____</p>
--	--

**APÊNDICE C - Questionário para mulheres sem esclerose múltipla que engravidaram e tiveram seus RN**



UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO  
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM NEUROLOGIA  
DOUTORADO EM NEUROLOGIA

**INFLUÊNCIA DA ESCLEROSE MÚLTIPLA NO CICLO GRÁVIDO  
PUERPERAL E RESULTADOS NEONATAIS**

**Questionário para Mulheres sem Esclerose Múltipla  
que engravidaram e tiveram seus RN.**

Este questionário faz parte de uma pesquisa sobre a interação da gravidez na Esclerose Múltipla. Sua participação é muito importante. Suas respostas serão mantidas em sigilo. Em anexo ao questionário encontra-se o Termo de Consentimento e Livre esclarecido que informa sobre os objetivos da pesquisa e que deverá ser assinado caso você concorde em participar da pesquisa. Agradecemos sua colaboração e solicitamos que todas as questões sejam respondidas

<p><b>A. IDENTIFICAÇÃO:</b></p> <p>A1. Nome: _____ _____</p> <p>A2. Idade: _____ anos</p> <p>A3. Data de nascimento ____/____/____</p> <p>A4. Qual a sua naturalidade?  1.( ) Estado do Rio de Janeiro  2.( ) Outros Estados  3.( ) Não respondeu</p> <p>A5. Qual a sua cor?  1.( ) Branca  2.( ) Não branca</p> <p>A6. Qual a sua profissão?  R: _____</p> <p>A7. A4. Nível de instrução  1. ( ) Ensino fundamental (primeiro grau) completo  2. ( ) Ensino fundamental (primeiro grau) incompleto  3. ( ) Ensino médio (segundo grau) completo  4. ( ) Ensino médio (segundo grau) incompleto  5. ( ) Ensino superior (terceiro grau) completo  6. ( ) Ensino superior (terceiro grau) incompleto  7. ( ) Pós-graduação completa  8. ( ) Pós-graduação incompleta</p> <p>A8. Qual foi a maternidade que você teve seu parto?  R: _____</p> <p>A8. Qual o endereço da maternidade?  R: _____</p> <p>A9. Qual o nome do seu (a) Obstetra?  R: _____</p> <p><b>B. VARIÁVEIS MATERNAS</b></p> <p>B1. Apresentou intercorrências na gravidez?  1.Sim  2.Não</p> <p>B2. Quais foram?R:_____</p> <p>B4. Quantas gestações anteriores a esta você teve?  R: _____</p> <p>B5. Qual o tipo de parto dessas gestações?  1. Cesariana</p>	<p>B6. Você teve algum aborto?  1.( ) Sim  2.( ) Não</p> <p>B7. Quantos abortos você teve?R: _____</p> <p>B8. Você usou medicação no início da gravidez?Por qual motivo?Qual medicação?  R: _____</p> <p>B9. Você usou medicação na gravidez?Por qual motivo? Qual medicação?  R: _____</p> <p>B10. Você amamentou?  1.Sim  2.Não</p> <p>B11. Você fumou durante a gravidez?  1.Sim  2.Não</p> <p>B12. Quantos cigarros por dia?R:_____</p> <p>B13. Você faz uso de bebida alcoólica durante gravidez?</p> <p>B14. Quantas doses por dia?R:_____</p> <p>B15. A gravidez foi planejada?  1.Sim  2.Não</p> <p><b>C. VARIÁVEIS DO PARTO</b></p> <p>C1. Idade no parto: _____anos</p> <p>C2. Qual a via de parto?  3. Cesariana  4. Parto Vaginal</p> <p>C3. Você tinha o desejo ao parto vaginal?  1.Sim  2.Não</p> <p>C4. Seu (a) obstetra sugeriu a via de parto?  1.Sim  2.Não</p> <p>C5. Se o (a) obstetra sugeriu a via, qual a via sugerida?  1. Cesariana  2. Parto vaginal</p> <p>C6. Qual o motivo da sugestão?  1. Causas obstétricas</p>
---	--

<p>2. Parto Vaginal</p> <p>C7. Se não sugeriu qual foi o motivo?</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Você desejava somente o parto vaginal (não havendo intercorrências fetais e maternas)</li> <li>2. Você desejava somente o parto cesário</li> <li>3. Parto vaginal aconteceu independente do desejo materno e da sugestão médica</li> </ol> <p>C8. Qual a justificativa para a indicação da cesariana?</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Causas obstétricas</li> <li>2. Desejo da paciente ao parto cesário</li> </ol> <p>C9. Você apresentou alguma complicação (intercorrência) no parto?</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Sim</li> <li>2. Não</li> </ol> <p>C10. Qual foi?R: _____</p> <p>C12. Fez uso de alguma medicação para indução do parto?</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Sim</li> <li>2. Não</li> </ol>	<p>2. Desejo da paciente</p> <p><b>D. VARIÁVEIS DOS RN</b></p> <p>D1. Data de nascimento: __/__/__</p> <p>D2. Sexo:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. ( ) Feminino</li> <li>2. ( ) Masculino</li> </ol> <p>D3. Idade gestacional _____ semanas</p> <p>D4. Peso _____ gramas</p> <p>D5. Altura _____ cm</p> <p>D6. Perímetro cefálico _____ cm</p> <p>C11. Qual foi?R: _____</p> <p>C12. Fez uso de alguma medicação para indução do parto?</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Sim</li> <li>2. Não</li> </ol> <p>D7. Apgar 1º minuto _____</p> <p>D8. Apgar 5º minuto _____</p> <p>D9. Malformações _____</p> <p>D10. Apresentou intercorrências no berçário?</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. ( ) sim</li> <li>2. ( ) Não</li> </ol> <p>D11. Se apresentou intercorrência no berçário, quais foram?R _____</p>
--	--

**APÊNDICE D**

***Long-Term Use of Glatiramer Acetate by 11 Pregnant Women with Multiple Sclerosis: A Retrospective, Multicentre Case Series***

# Long-Term Use of Glatiramer Acetate by 11 Pregnant Women with Multiple Sclerosis

## A Retrospective, Multicentre Case Series

Yára D. Fragoso,<sup>1</sup> Alessandro Finkelsztein,<sup>2</sup> Damacio R. Kaimen-Maciel,<sup>3</sup>  
Anderson K. Grzesiuk,<sup>4</sup> Andre S. Gallina,<sup>5</sup> Josiane Lopes,<sup>3</sup>  
Nivea M.O. Morales,<sup>6</sup> Soniza V. Alves-Leon<sup>7</sup> and  
Sandra M.G. de Almeida<sup>8</sup>

- 1 Department of Neurology, Universidade Metropolitana de Santos and Departamento Regional de Saúde IV, Santos, Sao Paulo, Brazil
- 2 Department of Neurology, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brazil
- 3 Department of Neurology, Universidade Estadual de Londrina, Londrina, Parana, Brazil
- 4 Department of Neurology, Instituto Neurológico e da Coluna Vertebral and Centro de Reabilitação Integral Dom Aquino Correa, Cuiaba, Mato Grosso, Brazil
- 5 Piracicaba, Sao Paulo, Brazil
- 6 Department of Neuropediatrics, Universidade Federal de Uberlândia, Uberlandia, Minas Gerais, Brazil
- 7 Department of Neurology, Universidade Federal do Rio de Janeiro and Hospital Universitário Clementino Fraga Filho, Rio de Janeiro, Brazil
- 8 Department of Gynecology and Obstetrics, Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brazil

### Abstract

**Background:** Glatiramer acetate is a US FDA category B drug with regard to use by pregnant women with multiple sclerosis (MS). There are no data currently available for the continuous use of glatiramer acetate during pregnancy.

**Objective:** To assess the risks and benefits of glatiramer acetate used throughout pregnancy among women with active MS.

**Design:** Retrospective and multicentre case series.

**Settings:** Outpatient services of academic and private institutions caring for patients with MS in Brazil.

**Patients:** Eleven women with MS and their children were assessed.

**Intervention:** Retrospective evaluation of women with MS who received glatiramer acetate continuously for at least 7 months during pregnancy. This evaluation was performed by the neurologist responsible for the patient. Children aged 1 year and over, born to mothers who received glatiramer acetate during pregnancy, were assessed using the Denver II developmental screening test.

**Main Outcome Measurements:** Obstetric, neonatal and developmental outcomes.

**Results:** No drug-related obstetric complications were observed. No specific drug-related malformations, neonatal complications or developmental

abnormalities were observed in the children. Postnatal MS relapse rates remained significantly lower than antenatal rates in these patients.

**Conclusions:** No deleterious effects from glatiramer acetate were observed in these pregnant women with MS or in their offspring. No increment in postnatal relapse rate was observed. However, the use of glatiramer acetate during pregnancy should be restricted to the most difficult cases, in which the benefits clearly outweigh the risks.

## Introduction

Multiple sclerosis (MS) is most prevalent in women of childbearing age, which leads to the challenge of disease control during possible pregnancy. Although disease activity as measured by the relapse rate is known to decrease during pregnancy,<sup>[1]</sup> the postpartum relapse rate is high, thus posing an extra burden on the mother, child and family.

Interferon- $\beta$  (IFN $\beta$ ) and corticosteroids used for the treatment of MS are all classified by the US FDA as category C drugs with regard to pregnancy. Category C drugs should be given only if the potential benefit justifies the potential risk to the fetus. If the pregnant patient will benefit from a category C drug, it is generally used, although most obstetricians would prefer a category B drug if it gives equivalently good results.<sup>[2,3]</sup>

Intravenous human immunoglobulin has not been approved for regular use for MS in Brazil, and therefore requires special authorization for prescription. This authorization may be obtained for an MS patient's postpartum period. Requests for such authorization are based on the favourable results of a few reports.<sup>[4-6]</sup> However, the lack of definitive data on the beneficial effect of immunoglobulin treatment for MS gives rise to resistance from the health authorities.<sup>[7,8]</sup>

The FDA classifies glatiramer acetate as a category B drug in relation to pregnancy. This classification means that animal reproduction studies have failed to demonstrate a risk to the fetus and there are no adequate and well controlled studies of pregnant women, or animal studies have shown an adverse effect, but adequate and well controlled studies in pregnant women have failed to demonstrate a risk to the fetus in any trimester.<sup>[3]</sup>

There seem to be no evident glatiramer acetate-related complications among MS patients who were exposed to the drug during early pregnancy.<sup>[9,10]</sup> As yet, no controlled studies have been published on the effects of glatiramer acetate used after the diagnosis of pregnancy among MS patients. A preliminary report of nine women exposed to glatiramer acetate throughout pregnancy found no birth defects in children born to these women.<sup>[11]</sup>

The Brazilian Federal Government has a very comprehensive policy on drug provision for the Brazilian population. Several medications are provided monthly for patients holding medical prescriptions at no cost to the patient.<sup>[12]</sup> MS is one of the diseases for which immunomodulatory 'exceptional drugs' are provided, for patients with prior approval from MS centres in Brazil. All three formulations of IFN $\beta$  and glatiramer acetate<sup>[12]</sup> are freely provided for MS patients presenting with the relapsing-remitting form of the disease.

Eleven pregnant women were treated with glatiramer acetate by neurologists in the present case series. All of the pregnancies occurred over a year before the assessment for the present study. This treatment decision was based upon the authors' own medical experience and was not strictly recommended by any clinical trial. We report the outcomes from these pregnancies and deliveries. Additionally, we provide data on the delivery and the clinical and developmental evaluation of the 11 children born to these mothers.

## Patients and Methods

The use of immunomodulatory drugs for MS in Brazil is accompanied by an informed consent drawn up by the Ministry of Health. All patients

receiving these drugs sign this consent prior to starting treatment. This informed consent clearly specifies that women who become pregnant must contact their doctors immediately. The local ethics committees of all the institutions involved approved both the retrospective data analysis on the mothers and the evaluation of the children. The parents of these children gave voluntary written consent to the clinical and neurological assessments of their children at an interview.

All the patients had been diagnosed with MS in accordance with the McDonald criteria<sup>[13]</sup> and their disability was assessed using the Expanded Disability Status Scale (EDSS).<sup>[14]</sup>

Data on the pregnancies were obtained from the medical records. Whenever necessary, the patients were contacted to give additional information that had not been recorded in their medical files.

The obstetricians attending to these patients (together with the neurologists) agreed to maintain the glatiramer acetate treatment during pregnancy and independently gave their opinions regarding possible harmful effects of the drug on the outcomes of these pregnancies and deliveries.

The breastfeeding and medical histories of these children were investigated.

An independent neuropaediatrician analysed the data on the clinical and developmental evaluation of the children born to these mothers. All the information on the children was provided by the parents and was recorded in the Denver II assessment interview file.<sup>[15]</sup> The information was related to 1 year of age, corrected for 40 weeks gestational age, which was counted from the first day of the last menstrual period.

### Statistical Analyses

Statistical analysis was carried out using the SPSS 16.0 package (IBM SPSS Statistics, Chicago, IL, USA). The t-test was used to calculate continuous data. Results were considered significant when  $p < 0.05$ .

### Results

Data were collected from the medical records of 11 women who were attended by six neurolo-

gists working in six different Brazilian cities, in five federal states. All of these women had been exposed to glatiramer acetate for at least 7 months during pregnancy. None of the patients had used alcohol, tobacco or illicit drugs before or during pregnancy.

Table I presents a summary of the demographic, clinical and neurological data for these patients. The women's average ( $\pm$ SD) age at the start of pregnancy was 26.3 years ( $\pm$ 5.6; range: 17–35 years), with MS diagnosed for an average of 2.5 years ( $\pm$ 3.0). Mean EDSS score at the start of pregnancy was  $1.4 \pm 1.2$ , and the mean relapse rate during the 10 months preceding pregnancy was  $1.6 \pm 0.8$ .

Four patients were receiving IFN $\beta$  at the time of conception, and this medication was changed to glatiramer acetate when pregnancy was confirmed. Three patients were receiving IFN $\beta$ -1b 250  $\mu$ g on alternate days, while one patient was receiving IFN $\beta$ -1a 30  $\mu$ g once a week. One of these women receiving IFN $\beta$ -1b was also receiving methotrexate, which was immediately suspended. Seven women became pregnant while receiving glatiramer acetate, which was maintained. All the patients were exposed to glatiramer acetate for at least 7 months of their pregnancy.

Seven patients received corticosteroids immediately after delivery, while four patients received intravenous immunoglobulin for 3 days; two of these patients presented with relapses within 6 months.

### Obstetric Data

The average gestational age at delivery was  $38.5 \pm 3.0$  weeks. There was one case of neonatal death for a mother who presented with anaemia throughout the pregnancy (haemoglobin  $\leq 10$  g/dL). She had previously given birth to four healthy children who lived with her, all in a one-room house. The obstetrician caring for this patient did not consider the fatality to be due to MS itself, or to the anaemia, IFN $\beta$  or glatiramer acetate. This patient gave birth under rather precarious conditions after arriving at the hospital late in labour and the child aspirated meconium during delivery. The newborn developed

**Table 1.** Data on 11 pregnant women with multiple sclerosis who received glatiramer acetate (GA)

Mother	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Age at conception (years)	29	17	35	29	26	20	26	24	25	23	35
Disability at conception (EDSS score)	1.0	1.5	1.5	1.0	4.5	1.0	2.0	0	0	0.5	2.0
Medication in use at conception	GA	IFN $\beta$ and MTX	IFN $\beta$	GA	GA	IFN $\beta$	GA	GA	IFN $\beta$	GA	GA
Duration of GA use (months)	9	7	7	9	9	7	9	9	8	9	9
Pregnancy complications	None	None	Anaemia	None	None	None	Hyperemesis	None	None	None	HBP, DM
Use of corticosteroids post-delivery	No	Yes	No	No	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	No
Use of immunoglobulin post-delivery	Yes	No	No	No	Yes	No	No	Yes	No	No	Yes
Gestational age at delivery (weeks from last menstrual period)	42	42	38	41	38	39	36	41	38	38	31 (twins)
Delivery date	15/05/2008	03/10/2007	06/10/2007	26/02/2007	21/07/2006	20/02/2005	08/09/2008	13/03/1994	07/01/2007	03/12/2008	17/03/2008
Delivery method	Caesarean section	Normal	Normal	Caesarean section	Caesarean section	Caesarean section	Caesarean section	Normal	Normal	Normal	Caesarean section
Delivery complications	None	None	Meconium	None	None	None	None	None	None	Shoulder dystocia	None
Relapses in the 10 months preceding pregnancy	1	3	1	1	1	3	0	2	2	2	2
Relapses during pregnancy	0	2	0	0	0	3	0	0	0	0	0
Relapses up to 6 months after delivery	1	2	0	0	0	2	0	1	1	0	0
Disability 1 year after delivery (EDSS score)	1.0	3.0	1.5	1.0	5.5	1.5	5.5	0	1.5	0.5	2.0

DM = diabetes mellitus; EDSS = Expanded Disability Status Scale; HBP = high blood pressure; IFN $\beta$  = interferon- $\beta$ ; MTX = methotrexate.

**Table II.** Data on 12 newborn babies from mothers with multiple sclerosis who were exposed to glatiramer acetate for at least 7 months

Child	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11a	11b
Sex	F	F	F	F	M	F	F	M	M	F	F	F
Malformations	None	None	None	None	None	None	None	None	None	None	None	None
Birth weight (g)	3060	3030	2650	3480	2690	2280	3360	3650	3100	3535	1695	1340
Birth length (cm)	49	47.5	47	50	47	47.5	47	47.4	50	48	41	38
Apgar (5 minutes)	10	10	3	10	10	8	NA	8	10	9	9	9
Neonatal complications	None	None	Death	None	None	BCP	None	None	None	None	Breathing difficulty	Jaundice
Breastfeeding (months)	4	3	None	6	1	0	3	2	12	4	4	4

BCP = bronchopneumonia; F = female; M = male; NA = not available, but the mother said it was normal.

hospital-acquired pulmonary infection and died 2 days later, despite treatment.

There was one case of twin pregnancy (delivery at 31 weeks) and one case of shoulder dystocia, but neither of these was considered to be drug related by the obstetricians in charge. The mother of the twins presented with high blood pressure and gestational diabetes mellitus during the last trimester of pregnancy. The obstetrician in charge did not consider these conditions to be related to MS itself or to the drug in use.

#### Multiple Sclerosis Data

The mean relapse rate among these patients during the 10 months preceding pregnancy was  $1.6 \pm 0.8$  occurrences. During pregnancy, this rate decreased to  $0.4 \pm 0.9$  ( $p = 0.005$ ). Over the 6-month period following delivery, this rate was  $0.6 \pm 0.7$  ( $p = 0.005$  in relation to the year preceding pregnancy). All the mothers continued to use glatiramer acetate after delivery and, therefore, this 6-month evaluation period occurred while the patients were receiving glatiramer acetate. There was no statistical difference between the relapse rates during and after pregnancy among the 11 women who used glatiramer acetate during pregnancy.

The patients' mean EDSS score at the start of pregnancy was  $1.4 \pm 1.2$ . One year after delivery, the patients' mean EDSS score was  $2.1 \pm 1.7$ .

#### Data on the Newborn Children

The children born to these mothers were three boys and nine girls. The individual data on the

babies are presented in table II. There were no cases of malformations among the children whose mothers had received glatiramer acetate or IFN $\beta$  at the time of conception.

The mean newborn weight was 2822.5 g ( $\pm 701$  g; range: 1340–3650 g), considering all the 12 children. The twins presented with low birth weights (1340 g and 1695 g). The mean length was  $46.6 \pm 3.5$  cm, ranging from 38 cm (the smaller twin) to 50 cm. The mean 5-minute Apgar (excluding the case of neonatal death) was  $9.3 \pm 0.8$ . When the case of neonatal death was included in the calculation, the mean 5-minute Apgar value was  $8.7 \pm 2.0$ .

Among the children whose mothers had received glatiramer acetate since conception, there was one case of major neonatal infection (other than the abovementioned case of neonatal death), in which the baby presented with bronchopneumonia that required hospitalization. This infection was not considered by the neonatologist to be drug related, although no investigation into immunological deficiency in the child was made at that time.

The twin babies were premature, with low birth weight (which nonetheless was between the 10th and 90th percentiles), and presented with moderate fetal growth discordance (between 15% and 30%). One of these twin babies presented with breathing difficulty in the immediate neonatal period and the other baby had jaundice.

#### Data on the Children

Nine mothers breastfed their babies for a mean period of  $3.6 \pm 3.0$  months (range: 0–12 months).

Table III. Data on 11 children born to mothers with multiple sclerosis who were exposed to glatiramer acetate for at least 7 months; assessment of children aged 1 year

Infant aged 1 year	1	2	4	5	6	7	8	9	10	11a	11b
Weight (kg)	9.0	9.5	11.0	10.0	10.5	8.6	12.0	11.0	10.0	8.4	7.9
Height (cm)	75.0	73.0	72.0	70.0	75.0	76.0	81.0	70.0	NA	69.0	69.0
Head circumference (cm)	45.5	43.0	45.0	44.5	45.0	46.0	46.0	44.0	NA	44.5	44.0
Hospitalizations during lifetime	None	None	None	None	1 (BCP)	None	None	None	None	None	None
Chronic diseases	None	None	None	None	None	None	None	None	None	None	None
Treatments	None	None	None	None	None	None	None	None	None	None	None
Allergies	None	None	None	None	None	None	None	None	None	None	Insect bite
Denver II assessment	Adequate	Adequate	Adequate	Adequate	Adequate	Delayed language	Adequate	Adequate	Adequate	Adequate	Adequate

BCP = bronchopneumonia; Denver II = assessed at age 1 year, and corrected for gestational age 40 weeks; NA = not available, but the mother said it was normal.

There were no infections, signs of inadequate digestion or other significant ill effects reported in relation to these breastfed children, during or after breastfeeding.

At the interview, 11 of these children were aged 1 year or over and their parents could provide data for the Denver II interview assessment. Because of the mothers' disease and exposure to drugs during pregnancy, these children had very detailed medical records that enabled data extraction. Except for one case of inadequate language performance, no developmental complications were detected in these children. The child with delayed language development is still undergoing evaluation, with no definite conclusion from the neuro-paediatrician. This child is now 17 months old, and her neurological evaluation is completely normal, except for the limitation on the words she uses. No other reason for this delay has been recognized. She will continue to be monitored.

The mean height of the children at 1 year of age was  $73 \pm 3.6$  cm and their mean weight was  $9.875 \pm 1.321$  kg. Individual data are presented in table III.

None of the assessed children presented with chronic illnesses and/or required long-term treatment for medical conditions. There was one case of allergy to insect bites.

## Discussion

The present case series includes data on only 11 patients, which can be considered to be a limitation of the report. Although the data are indeed limited, results from the use of medications during pregnancy are usually restricted to individual cases or small case series such as this one. The purpose of the present article was not to draw conclusions, but to present our experience.

There was no evidence of direct negative effects of glatiramer acetate on the mothers or children, since the obstetric and neonatal complications were not considered to be drug related by the obstetricians and neonatologists. However, every negative outcome observed in these women and their offspring had to be registered as an adverse event, even if unrelated to the drug or disease. These adverse events included neonatal death,

bronchopneumonia, jaundice, breathing difficulty and delayed language development. Although the apparent lack of teratogenic risk with glatiramer acetate is encouraging, the small number of cases demand care in interpreting the data. Further data would be needed for the current guidelines, which recommend suspension of all treatments for MS before conception, during pregnancy and during breastfeeding, to be changed. Similarly, Denver II is not an ideal way to fully assess developmental problems in children, but the results presented here add to the notion that glatiramer acetate indeed presents a low risk to the child (FDA category B).

The frequency of caesarean section seen in this case series was not unexpected for the Brazilian population.<sup>[16]</sup>

The low MS relapse rate during pregnancy was maintained after delivery among these patients who were treated with glatiramer acetate during pregnancy. The use of corticosteroids or immunoglobulin immediately after delivery did not correlate with better results regarding the 6-month postnatal relapse rate. The success of these therapies during the immediate postnatal period is a matter of controversy.<sup>[6-8]</sup> Glatiramer acetate may have produced a positive effect in relation to this finding, but other parameters have to be taken into consideration. In addition to the use of corticosteroids and immunoglobulin immediately after delivery, breastfeeding rates were higher among these women than is expected in Brazil.<sup>[17]</sup> This may have had a positive effect on their low postpartum relapse rate.<sup>[18]</sup>

Whenever possible, the use of all medications during pregnancy should be avoided. It is recommended that all MS medications are suspended if the patient intends to become pregnant, or when pregnancy is diagnosed. There are no clinical trials of MS medications during pregnancies, for obvious reasons, and it is only through reports of open-label observations that data can be obtained.

Despite the well known protective effect of pregnancy on MS relapses, some measures need to be taken regarding the increased postnatal relapse rate. The present article adds to the discussion on the best management of the typical high relapse rate during the puerperium. Regular use

of human immunoglobulin may positively influence the puerperal period,<sup>[5]</sup> but there is insufficient evidence to allow its regular prescription in some countries, such as Brazil.

It could be argued that the shift from T helper-1 to T helper-2 lymphocytes, which is characteristic of the mechanism of action of glatiramer acetate,<sup>[19]</sup> might result in a higher prevalence of allergic disease among these children. In fact, the authors of the present article were particularly alert to the possibility of such occurrences, and they investigated it carefully. Neither *in utero* nor breastfeeding exposure to glatiramer acetate appeared to have any influence on the development of significant T helper-2 phenotypic profiles, since the children reported here were not especially prone to allergies.

There are no other reports on the long-term use of immunomodulators for MS during pregnancy; this Brazilian experience of using glatiramer acetate during pregnancy and breastfeeding is unique. Hence, our results cannot be compared with those of other authors who used glatiramer acetate or other medications for MS patients throughout the gestational period. In fact, the small number of patients reported in this article reinforces the rarity of this medical approach.

## Conclusions

There is no intention to conclude from the present article that continuous use of glatiramer acetate during pregnancy should be a recommendation. However, under special circumstances in which control of postpartum relapses is essential and the only category B drug available is glatiramer acetate, this seems to be a valuable option. Ultimately, continuation of the use of any category B drug during pregnancy and/or breastfeeding should be a joint decision by the neurologist, obstetrician and patient.

## Acknowledgements

This work was performed without any financial support. All authors receive (and have received) financial support from pharmaceutical companies, including Biogen Idec, Bayer-Schering, Merck Serono, Novartis, Roche, Sanofi Aventis and

Teva Pharmaceuticals, to attend congresses and medical events. All authors receive (and have received) fees for consultancy and lectures sponsored by pharmaceutical companies producing and commercializing medications for MS in Brazil, namely Teva Pharmaceuticals, Biogen Idec, Merck Serono and Bayer-Schering. None of the authors (or their relatives) is employed (or has been employed) by pharmaceutical companies.

## References

1. Confravreux C, Hutchinson M, Hours MM, et al. Rate of pregnancy-related relapse in multiple sclerosis. *N Engl J Med* 1998 Jul 30; 339 (5): 283-91
2. Medical Corps™. Pregnancy categories [online]. Available from URL: <http://www.medicalcorps.com/pharmacy/PregnancyCategories.htm> [Accessed 2010 Apr 23]
3. Perinatology.com. FDA use-in-pregnancy ratings [online]. Available from URL: <http://www.perinatology.com/exposures/Drugs/FDACategories.htm> [Accessed 2010 Apr 23]
4. Ringel I, Zettl UK. Intravenous immunoglobulin therapy in neurological diseases during pregnancy. *J Neurol* 2006; 253 Suppl. 5: V70-4
5. Achiron A, Kishner I, Doley M, et al. Effect of intravenous immunoglobulin treatment on pregnancy and postpartum-related relapses in multiple sclerosis. *J Neurol* 2004 Sep; 251 (9): 1133-7
6. Haas J, Hommes OR. A dose comparison study of IVIG in postpartum relapsing-remitting multiple sclerosis. *Mult Scler* 2007 Aug; 13 (7): 900-8
7. Fazekas F, Strasser-Fuchs S, Hommes OR. Intravenous immunoglobulin in MS: promise or failure? *J Neurol Sci* 2007 Aug 15; 259 (1-2): 61-6
8. Dudesek A, Zettl UK. Intravenous immunoglobulins as therapeutic option in the treatment of multiple sclerosis. *J Neurol* 2006 Sep; 253 Suppl. 5: V50-8
9. Fragoso YD, Finkelsztejn A, Comini-Frota ER, et al. Pregnancy and multiple sclerosis: the initial results from a Brazilian database. *Arq Neuropsiquiatr* 2009 Sep; 67 (3A): 657-60
10. Weber-Schoendorfer C, Schaefer C. Multiple sclerosis, immunomodulators, and pregnancy outcome: a prospective observational study. *Mult Scler* 2009 Sep; 15 (9): 1037-42
11. Salminen HJ, Leggett H, Boggild M. Glatiramer acetate exposure in pregnancy: preliminary safety and birth outcomes. *J Neurol*. Epub 2010 Jul 13
12. Ministerio de Saude [online]. Available from URL: <http://portal.saude.gov.br/portal/saude/default.cfm> [Accessed 2010 Apr 23]
13. McDonald WI, Compston A, Edan G, et al. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2001; 50 (1): 121-7
14. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an Expanded Disability Status Scale (EDSS). *Neurology (Cleveland)* 1983; 33 (1): 1444-52
15. Frankenburg WK, Dodds J, Archer P, et al. The Denver II: a major revision and restandardization of the Denver Developmental Screening Test. *Pediatrics* 1992 Jan; 89: 91-7
16. Béhague DP, Victora CG, Barros FC. Consumer demand for caesarean sections in Brazil: informed decision making, patient choice, or social inequality? *BMJ* 2002; 324 (7343): 942
17. Wenzel D, Ocaña-Riola R, Maroto-Navarro G, et al. A multilevel model for the study of breast-feeding determinants in Brazil. *Maternal Child Nutr*. Epub 2009 Aug 25
18. Langer-Gould A, Huang SM, Gupta R, et al. Exclusive breastfeeding and the risk of postpartum relapses in women with multiple sclerosis. *Arch Neurol* 2009; 66 (8): 958-63
19. Chen M, Gran B, Costello K, et al. Glatiramer acetate induces a Th2-biased response and crossreactivity with myelin basic protein in patients with MS. *Mult Scler* 2001 Aug 1; 7 (4): 209-19

Correspondence: Dr Yára Dadalti Fragoso, Department of Neurology, Medical School, UNIMES, Rua da Constituição 374, CEP 11015-470, Santos, Sao Paulo, Brazil.  
E-mail: yara@bsnet.com.br

Copyright of CNS Drugs is the property of ADIS International Limited and its content may not be copied or emailed to multiple sites or posted to a listserv without the copyright holder's express written permission. However, users may print, download, or email articles for individual use.

## APÊNDICE E

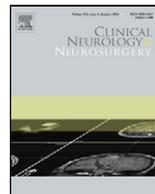
*The effects of long-term exposure to disease-modifying drugs during pregnancy in multiple sclerosis*



Contents lists available at [SciVerse ScienceDirect](http://www.sciencedirect.com)

## Clinical Neurology and Neurosurgery

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/clineuro](http://www.elsevier.com/locate/clineuro)



### The effects of long-term exposure to disease-modifying drugs during pregnancy in multiple sclerosis

Yara Dadalti Fragoso<sup>a,\*</sup>, Mike Boggild<sup>b</sup>, Miguel Angel Macias-Islas<sup>c</sup>, Adriana Carra<sup>d</sup>, Kirsty Deborah Schaerer<sup>e</sup>, Adriana Aguayo<sup>c</sup>, Sandra Maria Garcia de Almeida<sup>f</sup>, Marcos Papais Alvarenga<sup>g</sup>, Regina Maria Papais Alvarenga<sup>g</sup>, Soniza Vieira Alves-Leon<sup>f</sup>, Walter Oleschko Arruda<sup>h</sup>, Joseph Bruno Bidin Brooks<sup>a</sup>, Elizabeth Regina Comini-Frota<sup>i</sup>, Maria Lucia Brito Ferreira<sup>j</sup>, Alessandro Finkelsztejn<sup>k</sup>, Juliana Marcon Szymanski Finkelsztejn<sup>k</sup>, Lucas Dias de Freitas<sup>j</sup>, Andre Serafin Gallina<sup>l</sup>, Paulo Diniz da Gama<sup>m</sup>, Sergio Georgetto<sup>n</sup>, Maria Cristina B. Giacomo<sup>o</sup>, Sidney Gomes<sup>p,q</sup>, Marcus Vinicius Magno Gonçalves<sup>r</sup>, Anderson Kuntz Grzesiuk<sup>s</sup>, Damacio Ramon Kaimen-Maciel<sup>n</sup>, Josiane Lopes<sup>n</sup>, Giselle A. Lourenco<sup>f</sup>, Fabiola Rachid Malfetano<sup>g</sup>, Nivea Macedo Oliveira Morales<sup>t</sup>, Rogerio de Rizo Morales<sup>t</sup>, Celso Luis Silva Oliveira<sup>a</sup>, Patricia Onaha<sup>d</sup>, Cristiane Patroclo<sup>g</sup>, Sonia Beatriz Felix Ribeiro<sup>u</sup>, Taysa Alexandrino Gonsalves Jube Ribeiro<sup>v</sup>, Heidi Johanna Salminen<sup>w</sup>, Patricia Santoro<sup>x</sup>, Marcos Seefeld<sup>y</sup>, Paula Vallegas Soares<sup>a</sup>, Adriana Tarulla<sup>x</sup>, Claudia Cristina Ferreira Vasconcelos<sup>g</sup>

<sup>a</sup> Universidade Metropolitana de Santos, SP, Brazil

<sup>b</sup> The Walton Centre, Liverpool, L9 7LJ, UK

<sup>c</sup> University of Guadalajara, Mexico

<sup>d</sup> Hospital Británico de Buenos Aires, Argentina

<sup>e</sup> Institute of Medical Sciences, University of Aberdeen, AB25 2ZD, UK

<sup>f</sup> Universidade Federal do Rio de Janeiro, RJ, Brazil

<sup>g</sup> Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro, RJ, Brazil

<sup>h</sup> Universidade Federal do Parana, PR, Brazil

<sup>i</sup> Universidade Federal de Minas Gerais, MG, Brazil

<sup>j</sup> Hospital da Restauração, Recife, PE, Brazil

<sup>k</sup> Hospital de Clínicas de Porto Alegre, RS, Brazil

<sup>l</sup> Piracicaba, SP, Brazil

<sup>m</sup> Pontifícia Universidade Católica de São Paulo, Campus Sorocaba, SP, Brazil

<sup>n</sup> Universidade Estadual de Londrina, PR, Brazil

<sup>o</sup> São Paulo, SP, Brazil

<sup>p</sup> Hospital Beneficência Portuguesa, SP, Brazil

<sup>q</sup> Hospital Paulistano, SP, Brazil

<sup>r</sup> Clínica Neurológica, Joinville, SC, Brazil

<sup>s</sup> Hospital Santa Rosa, INEC-CRIDAC, Cuiaba, MT, Brazil

<sup>t</sup> Universidade Federal de Uberlândia, MG, Brazil

<sup>u</sup> Universidade Federal do Triângulo Mineiro, Uberaba, MG, Brazil

<sup>v</sup> Universidade Federal de Goiania, GO, Brazil

<sup>w</sup> Birmingham Children's Hospital NHS Foundation Trust, Birmingham B4 6NH, UK

<sup>x</sup> Instituto de Investigaciones Medicas "Dr. Alfredo Lanari", Buenos Aires, Argentina

<sup>y</sup> Hospital Universitario da Faculdade Evangelica do Paraná, PR, Brazil

#### ARTICLE INFO

##### Article history:

Received 30 August 2011

Received in revised form 27 April 2012

Accepted 28 April 2012

Available online xxx

#### ABSTRACT

**Background and objective:** Women with multiple sclerosis (MS) who intend to get pregnant are often advised to discontinue disease modifying therapy (DMT) prior to conception. This recommendation is not based on medical evidence and may interfere with disease control by immunomodulatory drugs. The present study was designed to help discuss the effect of DMT for MS on pregnancy and on disease course.

\* Corresponding author at: Rua da Constituição 374, Santos 11015-470, SP, Brazil.

Tel.: +55 13 32263400; fax: +55 13 32263400.

E-mail address: [yara@bsnet.com.br](mailto:yara@bsnet.com.br) (Y.D. Fragoso).

**Keywords:**

Multiple sclerosis

Pregnancy

Interferon beta

Glatiramer acetate

**Patients and methods:** Retrospective data from 152 pregnancies of 132 women with MS were collected by the physician in charge of the case. All data were entered into a specific file for qualitative and quantitative statistical analysis.

**Results:** From the total group of patients, 89 pregnancies occurred without any exposure to MS drugs, while 61 pregnancies occurred with at least eight weeks of exposure to MS immunomodulatory drugs. The rate of obstetric and neonatal complications was similar in both groups, except for the newborn weight and height which was smaller for mothers receiving medications. Mothers' post-delivery relapse rate and EDSS scores in the follow-up period were significantly higher in the absence of treatment.

**Conclusion:** It is possible that, with further such supportive data, international guidelines on MS treatment in young women who intend to get pregnant may need to be revised.

© 2012 Published by Elsevier B.V.

## 1. Introduction

Women who intend to get pregnant are often advised to discontinue disease modifying therapy (DMT) for Multiple Sclerosis (MS) prior to conception, as well as during gestation and breastfeeding. These recommendations are present in all international MS guidelines that cover the subject of pregnancy and MS, usually in a short paragraph and without a scientifically based rationale [1]. This continues to occur at a time when tolerance to disease activity is reaching unprecedentedly low levels, when "freedom from disease activity" is becoming a measure of successful treatment [2,3], and when combined clinical and radiological parameters are being used to assess disease activity in place of annualized relapse rate.

Women of childbearing age are the most representative population of MS patients, and pregnancy is known not to affect the short-term or long-term MS disease course or impact the offspring, other than the inherent increased MS risk in first degree relatives [4,5]. Clinical practice has already significantly evolved from a position where women with MS were advised not to become pregnant or to consider termination if exposed to any MS drugs. In fact, the evolving management of pregnancy in MS seems to be similar to that of pregnancy in epilepsy which has progressed from a time when pregnancy was discouraged to the present, where knowledge of the effects of the disease and drug treatment enables evidence based recommendations [6].

Women with MS who intend to get pregnant and stop treatment are at risk of worsening their disease and compromising motherhood itself. Furthermore, women may get pregnant while using DMT and, along with their doctors, have little knowledge of the potential risks to pregnancy and the baby. Considering the fact that no prospective, randomized, double-blind clinical trial will ever be carried out for DMT in pregnancy, the best evidence-based data can only be achieved by observational studies [6]. Moreover, although pharmaceutical companies have pharmacovigilance departments dealing with pregnancy during the use of drugs, they do not open their databases for scientific and unbiased evaluation.

Only very recently has evidence of little to no harm for first-line DMT to offspring been discussed in relation to MS and pregnancy [7–11]. With detailed and methodologically sound studies, some groups have published their results, which may eventually be reflected in newer treatment guidelines for MS.

The present work was designed to help discuss what is known, what is best and what we can tell patients with MS who intend to become (or already are) pregnant, regarding DMT. The objective was to analyze the potential effects of long-term exposure to DMT during pregnancy as well as to observe whether these might influence obstetric and MS outcomes. This study was set up as an open and internationally-based attempt to create a database for studying exposure to DMT during pregnancy. Several colleagues from different countries were contacted and the initial results presented here include data from four countries. This study was

carried out without financial support for any of the authors; none of the researchers are or were employed by any pharmaceutical company.

## 2. Patients and methods

The Ethics Committee approvals for this study were regional and institutional. Each author was responsible for obtaining approval in accordance with the rules and regulations of their own country. Patient confidentiality was guaranteed at all times, and will remain in place after this publication.

An Excel datasheet asking for demographic, clinical, obstetric and neonatal information relating to patients and their offspring was sent to doctors who were willing to participate in the study. Patients were included if they had at least one pregnancy with complete data after MS had been diagnosed according to the revised McDonald criteria 2010 and if they belonged to one of the following two groups: (1) no exposure to any DMT for a minimum of three months prior to pregnancy; (2) a minimum of eight weeks of continuous exposure to any DMT at the start of pregnancy. The first group, without drug exposure, was considered to be the "control group". The second group, considered to be the "drug exposure group", would include data from the time the child was most susceptible to the effects of drugs, i.e. conception and the subsequent eight weeks.

Data collection was retrospective, using patients' medical records. Whenever data were missing from the medical records, the physician in charge of the case contacted the patient in order to obtain missing details. Only patients actually seen by the authors of this study were included.

The author analyzing the database did not participate in the collection of data and performed the analysis blindly to the aims of the study. Data were analyzed using GraphPad Prism version 5.04. Continuous variables were analyzed by means of the paired and the unpaired Student's t-test and one-way ANOVA with Tukey post hoc testing. Categorical data were assessed by means of odds ratios.

## 3. Results

Four countries entered patients into the study: Brazil, United Kingdom, Mexico and Argentina. Data from 152 pregnancies in 132 women with MS were collected; 89 pregnancies occurred without exposure to DMT during pregnancy and 61 pregnancies occurred with at least eight weeks of exposure (41 to glatiramer acetate [GA], 17 to interferon [IFN], two to pulses of immunoglobulin and one to high-dose oral corticosteroids). The mean duration of drug exposure during pregnancy was  $18.4 \pm 13.2$  weeks (range = 8–40 weeks). Demographic and clinical parameters of these groups are shown in Table 1. Comparing the "no drug exposure" and "at least eight weeks of drug exposure" groups of patients, there were no significant differences between the groups with regard to current age, age at the time of initial symptoms of MS, age at the time of MS diagnosis,

**Table 1**

Demographic data on women with MS who entered the present study. Data are considered only for cases of live births and excludes eight abortions (seven in the drug exposure group and two in the control group). Data are presented as mean  $\pm$  standard deviation and, if applicable, range is presented in brackets. There were no significant differences between the groups (controls versus drug exposure or glatiramer acetate versus interferon beta).

	Present age (years)	Age at start of symptoms	Age at pregnancy	Number of pregnancies previous to MS	Number of pregnancies with diagnosis of MS	Clinical presentation of MS	Follow-up time from delivery (months)
Controls ( $n=87$ )	34.8 $\pm$ 6.8	23.5 $\pm$ 4.5	28.6 $\pm$ 4.6	0.4 $\pm$ 0.7 (0–3)	0.5 $\pm$ 0.7 (0–2)	84 RR, 2 SP, 1 PP	49.0 $\pm$ 38.4 (2–191)
Drug exposure ( $n=56$ )	34.7 $\pm$ 6.0	24.5 $\pm$ 5.9	30.3 $\pm$ 5.6	0.6 $\pm$ 0.9 (0–4)	0.6 $\pm$ 0.9 (0–4)	52 RR, 4 SP	42.7 $\pm$ 39.8 (2–280)
Glatiramer acetate ( $n=37$ )	34.7 $\pm$ 6.2	24.6 $\pm$ 5.9	30.8 $\pm$ 5.8	0.7 $\pm$ 0.9 (0–4)	0.7 $\pm$ 0.9 (0–4)	35 RR, 2 SP	46.1 $\pm$ 47.0 (5–120)
Interferon beta ( $n=17$ )	32.0 $\pm$ 5.4	23.5 $\pm$ 5.4	28.4 $\pm$ 4.6	0.5 $\pm$ 0.2 (0–2)	0.3 $\pm$ 0.5 (0–2)	15 RR, 2 SP	48.8 $\pm$ 48.2 (2–240)

age at the time of becoming pregnant, or the number of previous pregnancies before or after receiving the diagnosis of MS. The use of other medications was relatively low and comparable between groups, including phenobarbitone ( $n=2$ ), phenytoin ( $n=1$ ), fluoxetine ( $n=8$ ), vitamins ( $n=15$ ), folic acid ( $n=17$ ), amoxicillin ( $n=1$ ), clonazepam ( $n=1$ ) and nitrazepam ( $n=2$ ).

### 3.1. Obstetric and breastfeeding data

The 152 pregnancies resulted in 144 live births: 87 (of 89) for the control group (not exposed to any MS drugs) and 56 (of 61) for the group of mothers exposed to MS drugs for at least eight weeks (during and following conception). There were two spontaneous abortions and three induced abortions in the group of mothers exposed to GA for at least eight weeks, none of which were related to fetal abnormalities and two spontaneous abortions in the control group. Another spontaneous abortion occurred in the mother exposed to immunoglobulin. The obstetricians in charge of these cases considered the spontaneous abortions to be a “non-drug related adverse event” ( $n=2$  for GA exposure) or a “probable drug-related adverse event” ( $n=1$  for immunoglobulin exposure). The other five abortions did not include any drug exposure.

Since the exposure to corticosteroids (40 weeks of 60 mg/day) and monthly immunoglobulin pulses amounted to only 3 cases, these are presented separately. In the case with corticosteroid use, and in one of the cases of immunoglobulin treatment, there were no adverse events of any kind. In another case of immunoglobulin use, there was the above mentioned spontaneous abortion at 10 weeks.

The rates of obstetric complications (e.g. hemorrhage or infections) were low and similar for women with or without DMD exposure. These data are presented in Table 2 and the vast majority of these adverse events were considered to be “non-drug-related” by the obstetrician in charge of the patient. One particular case of prematurity during the use of GA was considered to be “possibly drug-related” with the clarification that the patient had had three previous illegally provoked abortions, under precarious conditions of medical care, which might have affected the next pregnancy.

Caesarean sections were performed in the cases of 66.5% of the women with MS who were not exposed to drugs and 70.0% of the women exposed to DMDs for at least eight weeks. Regarding breastfeeding, 73% of the mothers not exposed to drugs breastfed their babies for an average period of 9.0 months, while 63% of the women exposed to drugs breastfed their children for a similar period of time (8.8 months on average).

### 3.2. Children's data

The children born to the control group of mothers were 42 boys and 45 girls, while the children born to the mothers exposed to DMDs were 23 boys and 24 girls. A summary of adverse events related to these children is presented in Table 2.

One case of neonatal death from a mother exposed to GA was the most severe adverse event reported in this series of cases. It

was considered to be “non-drug-related” and is discussed in detail elsewhere [8]. One case of bone malformations in a mother exposed to GA was also considered to be a “non-drug-related adverse event” by the medical team attending the case.

The weight of the children born to the mothers exposed to DMDs for at least eight weeks was significantly lower than that of the control group ( $p=0.02$ ). These data are presented in Table 3. The average baby weight for controls without drug exposure and for cases with at least eight weeks of drug exposure was above the cut-off limit of low birth weight (2500 g). When the group of mothers exposed to IFN-beta was analyzed separately, the babies' average weight was significantly lower than that of the controls ( $p=0.02$ ) with 5 of 17 (29%) below 2500 g. Duration of exposure to IFN (dichotomizing around median exposure) was not related to birth weight in this small cohort. Birth weight in pregnancies exposed to GA did not differ significantly from controls ( $p=0.09$ ), with 7 of 37 (19%) below 2500. There were no significant gender-related weight differences in any of the assessed groups.

The height of the children from the mothers exposed to DMDs for at least eight weeks was significantly smaller than that of the children from the mothers not exposed to DMDs ( $p=0.0001$ ). When data relating to GA and IFN were analyzed separately, this significant difference persisted both for GA ( $p=0.001$ ) and for IFN ( $p=0.006$ ). In fact, comparing the heights of the children whose mothers had been exposed to GA or IFN did not identify any significant difference between these two groups ( $p=0.89$ ). As explained above for baby's average weight, the average height of the children at birth was also within normal range (47–49.3 cm). There were no significant gender-related height differences in any of the assessed groups.

### 3.3. MS data

The mean follow-up time post-delivery was not significantly different between the groups ( $p=0.53$ ), averaging just less than 50 weeks (Table 1). There was no significant difference in the follow-up time for mothers and children between those exposed to GA and those exposed to IFN for at least eight weeks. As discussed earlier and presented in Table 1, the data on the mothers were not significantly different regarding the initial symptoms, diagnosis or disease duration.

### 3.4. Relapse rate

Regarding the relapse rate over the year prior to pregnancy, there was no significant difference between the control and DMD exposure groups ( $p=0.39$ ). Likewise, there was no significant difference regarding the number of relapses during pregnancy ( $p=0.84$ ). For both groups (no drug exposure and drug exposure), as well as for GA exposure or IFN exposure, the relapse rate was significantly lower during pregnancy ( $p<0.0001$  for all groups). However, the number of relapses post-delivery was significantly lower for women who had been exposed to DMT for at least eight weeks during pregnancy ( $p=0.001$ ). When women receiving any kind

**Table 2**  
Obstetric and neonatal adverse events observed in women with multiple sclerosis during pregnancy.

	Controls (n = 89)	Drug exposure (n = 61)	Glatiramer acetate (n = 41)	Interferon beta (n = 17)
<b>Obstetric complications</b>				
Edema	1	0	0	0
Pain (headache, low back pain)	2	1	1	0
Somnolence	1	0	0	0
Anemia	3	1	1	0
Urinary infection, vaginal infection	2	1	0	1
Pneumonia	1	0	0	0
H1N1	1	0	0	0
Twin pregnancy	1	2	2	0
Breech presentation	0	1	1	0
Pre-eclampsia and eclampsia	4	2	1	1
Gestational diabetes	0	1	1	0
Spontaneous abortion	2	2	2	0
Hyperemesis	0	1	1	0
Premature delivery	1	1	1 <sup>a</sup>	0
Placenta previa	1	1	1	0
Vaginal bleeding	5	0	0	0
<b>Total</b>	<b>25/89 (28.0%)</b>	<b>15/61 (24.5%)</b>	<b>12/41 (29.2%)</b>	<b>3/17 (17.6%)</b>
<b>Neonatal complications</b>				
Neonatal death	0	1	1	0
Nuchal cord	1	0	0	0
Bone malformation	0	1	1	0
Low birth weight (<2500 g)	6	9	4	5
Neonatal jaundice	3	3	1	2
Small skin angioma	0	1	1	0
<b>Total</b>	<b>10/89 (11.2%)</b>	<b>15/61 (24.5%)</b>	<b>8/41 (19.5%)</b>	<b>7/17 (41.1%)</b>

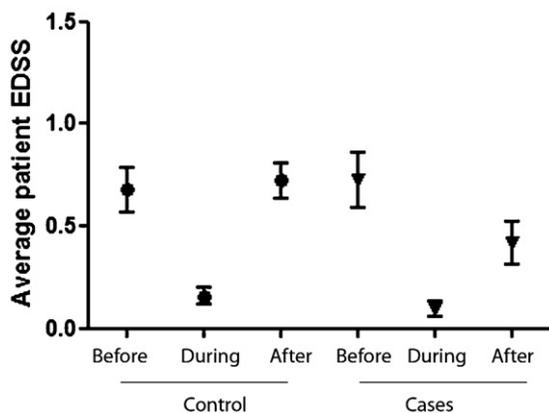
<sup>a</sup> Possibly drug-related.

**Table 3**  
Neonatal data from children born to mothers with multiple sclerosis.

	Weight (g)	Height (cm)	Apgar
Controls (n = 87)	3094.0 ± 535.5 (1250–4000)	49.3 ± 2.1 (44–51.5)	9.2 ± 0.9 (6–10)
Drug exposure (n = 56)	2870.0 ± 655.2 <sup>a</sup> (890–4530)	47.0 ± 4.9 <sup>a</sup> (20–52)	9.0 ± 1.3 (5–10)
Glatiramer acetate (n = 37)	2903.7 ± 652.4 (890–4530)	47.0 ± 5.8 <sup>a</sup> (20–52)	9.0 ± 1.4 (5–10)
Interferon beta (n = 17)	2757.9 ± 592.5 <sup>a</sup> (1890–4300)	47.2 ± 2.9 <sup>a</sup> (43–50)	9.0 ± 1.1 (6–10)

<sup>a</sup> Significantly different from controls.

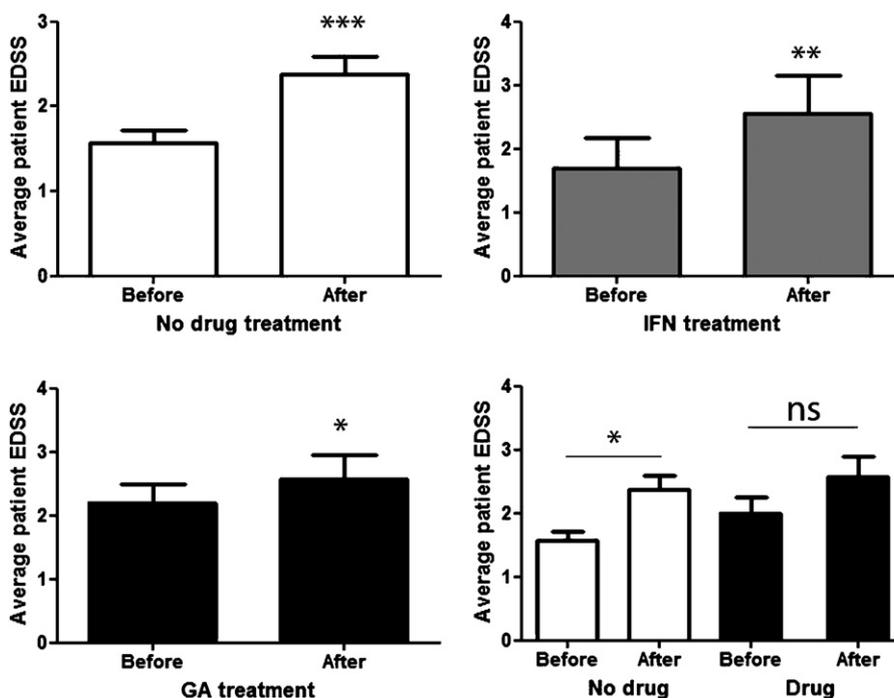
of corticosteroid and/or immunoglobulin treatment immediately after delivery were excluded from this calculation, the result was unchanged ( $p = 0.004$ ). Results regarding relapse rates are summarized in Fig. 1.



**Fig. 1.** Relapse rate in the six months period following delivery. The relapse rate was significantly lower during pregnancy ( $p < 0.0001$  for all groups). The number of relapses post-delivery was significantly lower for women who had been exposed to DMT for at least eight weeks during pregnancy ( $p = 0.001$ ).

### 3.5. EDSS progression

The mean EDSS score at the start of pregnancy was significantly higher ( $p = 0.02$ ) in the group of mothers exposed to DMT ( $1.86 \pm 1.05$ ; range = 0–4) than among the mothers not exposed to DMT ( $1.39 \pm 1.37$ ; range = 0–5). After a similar follow-up period for both groups ( $p = 0.34$ ), averaging 45 months starting from the time of delivery, there was no significant difference in EDSS between the two groups ( $p = 0.74$ ). A comparison of all treatment groups before pregnancy showed no significant differences in EDSS scores, nor did the comparison of the groups after pregnancy. When the mean EDSS values at the start of pregnancy and over the follow-up period were compared separately, the patients who had been exposed to DMT for at least eight weeks presented significantly better results (Fig. 2). While mothers not exposed to DMT experienced progression in mean EDSS score ( $p = 0.0001$ ), mothers exposed to DMT for at least eight weeks did not reach a comparably significant level of mean EDSS progression ( $p = 0.05$ ). When the comparison of all groups was carried out using Tukey's Multiple Comparison Test, a significant increase in the EDSS score in mothers who had not received MS drugs was observed in relation to the mothers who had been exposed to DMT during pregnancy ( $p = 0.005$ ). A significant result was also observed when Bartlett's test for equal variances was used to compare the disability measured by EDSS, showing that mothers who had not been exposed to drugs had a significantly higher increase in EDSS than did mothers who were exposed during pregnancy ( $p = 0.007$ ).



**Fig. 2.** EDSS progression in the follow-up period after delivery (not significantly different for all groups). While mothers not exposed to DMT had significant progression in the mean EDSS score ( $p=0.0001$ , white bars), the mothers exposed to DMT for at least eight weeks did not reach a comparably significant level of mean EDSS progression ( $p=0.05$ , black bars).

When EDSS progress of one point or more was taken to be affirmative (“yes, progression occurred”) and less than one point was taken to be “no progression”, the patients not exposed to MS drugs presented a small, but increased risk of EDSS progression (OR = 1.47; 95% CI = 0.733–2.802), in comparison to mothers who became pregnant while on DMT.

#### 4. Discussion

Present guidelines for the treatment of MS consider that women who intend to get pregnant should discontinue DMT and not restart until breastfeeding is concluded [1]. This recommendation is based on expert opinion in the absence of controlled data on the risks of drug treatment. In fact, the guidelines and reviews on this subject do not take into consideration the FDA drug categorization in relation to pregnancy, since they suggest that a Class C drug (corticosteroids) may be used during pregnancy if necessary, at the same time as they recommend immediate interruption of use of a Class B drug (glatiramer acetate) [12]. Moreover, some very detailed papers on the therapeutic management of MS do not mention pregnancy or the intention to become pregnant [13,14], making it difficult for most neurologists to give advice and to take decisions regarding pregnancy in women with MS.

Over the last few years, some studies specifically discussing the obstetric and neonatal effects of MS drugs have been published [7–11]. These data will allow guideline development panels to begin to use sound clinical information when designing guidelines on pregnancy in MS. The aim of the present study was to add to this knowledge and to encourage the formation of an independent database for specific studies on the effects of DMT in pregnancy. Most neurologists and obstetricians will only attend a few cases of pregnancy in patients with MS over their working lives, but they may be faced with patients inquiring about the risks of drugs in pregnancy. Since no double-blind, randomized study will ever be conducted on drugs in pregnancy; the best evidence-based data that can be gathered will come from open studies reporting on

MS patients who became pregnant [6]. The most reliable data in this situation are those obtained from the doctors who personally attended the case.

Although the groups of patients in the present study were very similar regarding exposure to drugs for at least eight weeks or no drug exposure, it was noticeable that the patients exposed to drugs started the pregnancy with higher EDSS scores. This probably reflects the fact that patients with lower EDSS and milder disease were more likely to be left without treatment when intending to get pregnant. However, the relapse rate of these patients with lower EDSS was similar to that of the patients with significantly higher EDSS, who were taking DMT, suggesting that overall disease activity was similar in both groups.

The obstetric and neonatal risks of DMT administered to the women with MS in the present study did not seem to be significant, whilst acknowledging that long-term follow-up of children exposed to drug treatment in-utero is necessary to exclude more subtle developmental effects as seen in epilepsy with drugs such as sodium valproate [15]. Whenever an adverse event occurred in these patients or their children, the case was carefully investigated and discussed with the obstetrician in charge, as in a clinical trial setting. In most cases, it was considered that there was no relationship between the drug and the adverse event, though clearly for low level or unusual events collection and collation of all adverse outcomes in a large exposed cohort will be necessary. Neonatal adverse events were mostly considered to be “non-drug-related”, except for low birth weight and small height. The lower weight and smaller height of babies born to the mothers exposed to DMT for at least eight weeks can be considered to be “probably drug-related”, as previously reported for IFN [16,17]. In the present study, infants born to mothers taking an IFN had an average birth weight of 2757.9 g, clearly above the standard lower limit of normal birth weight of 2500 g.

Interestingly, it was observed that the women exposed to MS drugs during pregnancy for at least eight weeks had a significantly lower post-delivery relapse rate, independent of the use of

corticosteroids and/or immunoglobulin immediately after giving birth. Equally interesting was the finding of less EDSS progression in mothers who had been exposed to DMT for at least eight weeks, in comparison with those not exposed. Despite the fact that the women exposed to DMT started pregnancy with significantly higher EDSS scores, all women had similar EDSS scores after similar average follow-up periods. This result suggests that women not on treatment in the three months prior to or during pregnancy progressed faster, having around 1.5 times higher chance of EDSS progression of at least one point than did women who did not stop their treatment. To the best of our knowledge, only the study by Koch et al. [2] has previously addressed EDSS progression in relation to pregnancy, but those authors did not consider the effect of drug exposure. Although the level of significance of this finding might be considered disputable by some forms of calculations, the hypothesis of worse disease course for women who were not undergoing treatment at the time of conception had an over 90% chance of being correct ( $p < 0.09$  for all calculations). Therefore, even when using the most conservative methods for statistical analysis regarding the comparison of disability progression, the hypothesis of worse disease evolution when the drug treatment is interrupted cannot be discarded. There is an urgent need to increase the size of this database in order to observe results for a larger group of patients exposed and not exposed to DMT, whilst acknowledging the difficulties inherent in such uncontrolled comparisons. Such a larger dataset would also allow examination of additional genetic and environmental factors known to associate with MS outcome.

The rates of caesarean sections, abortions and breastfeeding are likely to reflect cultural and regional differences. For example, in Brazil, where the majority of the cases were collected, the high levels of elective caesarean section are well known [18], as are the high rates of breastfeeding [19]. Caesarean section rates and breastfeeding information were similar for mothers with and without DMT exposure.

## 5. Conclusion

The decision to stop DMT when a patient intends to become pregnant will always be a decision taken by the patient together with her neurologist and her obstetrician. It is important to be aware of the possible and probable adverse events relating to DMT in pregnancy, as well as the possible advantages for mothers who do not stop treatment for conception. Because the present work took into consideration a minimum of eight weeks of drug exposure, and no serious drug-related side effects were observed, the results obtained from this analysis are encouraging, though we would acknowledge that longer term follow-up of large groups of children exposed to DMT in-utero will be necessary to exclude more subtle developmental or immunological effects of DMT exposure. Nevertheless it is possible that, with further such supportive data,

international guidelines on MS treatment in young women may need to be revised with regard to pregnancy.

## Conflict of interest

This work was carried out without any financial support for any of the authors.

## References

- [1] Hutchinson M. Safety first, efficacy second in disease modifying therapies. *Multiple Sclerosis* 2011;17:380–1.
- [2] Koch M, Uyttenboogaart M, Heersema D, Steen C, De Keyser J. Parity and secondary progression in multiple sclerosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 2009;80:676–8.
- [3] Prosperini L, Gianni C, Leonardi L, De Giglio L, Borriello G, Galgani S, et al. Escalation to natalizumab or switching among immunomodulators in relapsing multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis* 2012;18:64–71.
- [4] Cadavid D, Kim S, Peng B, Skurnick J, Younes M, Hill J, et al. Clinical consequences of MRI activity in treated multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis* 2011;17:1113–21.
- [5] Finkelsztejn A, Brooks JB, Paschoal Jr FM, Fragoso YD. What can we really tell women with multiple sclerosis regarding pregnancy? A systematic review and meta-analysis of the literature. *BJOG* 2011;118:790–7.
- [6] Schaefer C, Hannemann D, Meister R. Post-marketing surveillance system for drugs in pregnancy—15 years' experience of ENTIS. *Reproductive Toxicology* 2005;20:331–43.
- [7] Salminen HJ, Leggett H, Boggild M. Glatiramer acetate exposure in pregnancy: preliminary safety and birth outcomes. *Journal of Neurology* 2010;257:2020–3.
- [8] Fragoso YD, Finkelsztejn A, Kaimen-Maciel DR, Grzesiuk AK, Gallina AS, Lopes J, et al. Long-term use of glatiramer acetate by 11 pregnant women with multiple sclerosis: a retrospective, multicentre case series. *CNS Drugs* 2010;24:969–76.
- [9] Sandberg-Wollheim M, Alteri E, Moraga MS, Kornmann G. Pregnancy outcomes in multiple sclerosis following subcutaneous interferon beta-1a therapy. *Multiple Sclerosis* 2011;17:423–30.
- [10] Amato MP, Portaccio E, Ghezzi A, Hakiki B, Zipoli V, Martinelli V, et al. Pregnancy and fetal outcomes after interferon- $\beta$  exposure in multiple sclerosis. *Neurology* 2010;75:1794–802.
- [11] Hellwig K, Haghikia A, Gold R. Pregnancy and natalizumab: results of an observational study in 35 accidental pregnancies during natalizumab treatment. *Multiple Sclerosis* 2011;17:958–63.
- [12] Ferrero S, Esposito F, Pretta S, Ragni N. Fetal risks related to the treatment of multiple sclerosis during pregnancy and breastfeeding. *Expert Review of Neurotherapeutics* 2006;6:1823–31.
- [13] Berger T. Current therapeutic recommendations in multiple sclerosis. *Journal of the Neurological Sciences* 2009;287(Suppl. 1):S37–45.
- [14] Association of British Neurologists. Revised – Guidelines for Prescribing in Multiple Sclerosis; 2009. Available at: <http://www.abn.org.uk>.
- [15] Adab N, Kini U, Vinten J, Ayres J, Baker G, Clayton-Smith J, et al. The longer term outcome of children born to mothers with epilepsy. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 2004;75:1575–83.
- [16] Weber-Schoendorfer C, Schaefer C. Multiple sclerosis, immunomodulators, and pregnancy outcome: a prospective observational study. *Multiple Sclerosis* 2009;15:1037–42.
- [17] Patti F, Cavallaro T, Lo Fermo S, Nicoletti A, Cimino V, Vecchio R, et al. Is in utero early-exposure to interferon beta a risk factor for pregnancy outcomes in multiple sclerosis? *Journal of Neurology* 2008;255:1250–3.
- [18] Barros AJ, Santos IS, Matijasevich A, Domingues MR, Silveira M, Barros FC, et al. Patterns of deliveries in a Brazilian birth cohort: almost universal caesarean sections for the better-off. *Revista de Saude Publica* 2011;45:635–43.
- [19] Nascimento MB, Reis MA, Franco SC, Issler H, Ferraro AA, Grisi SJ. Exclusive breastfeeding in southern Brazil: prevalence and associated factors. *Breastfeeding Medicine* 2010;5:79–85.

**ANEXO A - Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa do HUGG**

UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO  
HOSPITAL UNIVERSITÁRIO GAFFRÉE E GUINLE  
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

MEMO CEP-HUGG / N° 030/ 2012

Rio de Janeiro, 16 de fevereiro de 2012.

A

*Ilma. Sandra Maria Garcia de Almeida*  
*Pesquisador Responsável*

Conforme decisão do Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Gaffrée e Guinle, em reunião realizada em 16 de fevereiro de 2012, o projeto "*Influência da Esclerose Múltipla no ciclo grávido puerperal e resultados neonatais*" registrado no CEP-HUGG sob o n° 117/2011 foi analisado, de acordo com a Resolução CNS n° 196/96, e após resolução de pendências, considerado **APROVADO**.

Informamos que, de acordo com a Resolução CNS n° 196/96, cabe ao pesquisador apresentar os relatórios parciais (semestrais) e final do projeto aprovado, observando os critérios estabelecidos pela CONEP e pelo CEP-HUGG.

Ressaltamos que todo envio de documentação e comunicação entre pesquisador e CEP-HUGG deverá ser formalizada através de memorando numerado, datado e assinado pelo pesquisador responsável, sempre discriminando o número do projeto registrado no CEP-HUGG, bem como o seu título no SISNEP.

Atenciosamente,

*Prof. Dr. Pedro Eder Portari Filho*  
*Coordenador do CEP-HUGG*