

Recomendações sobre a Abordagem da Esclerose Múltipla na Gravidez, Parto e Pós-Parto: Posição de Consenso do Grupo de Estudos de Esclerose Múltipla



Recommendations about Multiple Sclerosis Management during Pregnancy, Partum and Post-Partum: Consensus Position of the Portuguese Multiple Sclerosis Study Group

Sónia BATISTA^{✉*1,2}, Ana MARTINS DA SILVA^{*3,4}, Maria José SÁ^{5,6}, Lívia SOUSA^{1,2}, João de SÁ^{7,8}, Rui PEDROSA⁹, João CERQUEIRA^{10,11}, Joaquim PINHEIRO¹², Pedro ABREU^{5,13}, Rita Moiron SIMÕES¹⁴, José VALE¹⁴

Acta Med Port 2020 Sep;33(9):611-621 ▪ <https://doi.org/10.20344/amp.12777>

RESUMO

A esclerose múltipla afecta tipicamente mulheres jovens em idade reprodutiva. Desta forma, todo os profissionais de saúde envolvidos no seguimento destes doentes deverão estar preparados para abordar as questões relacionadas com a gravidez e amamentação e fornecer o melhor aconselhamento possível. No entanto, existem ainda muitas dúvidas e abordagens clínicas heterogéneas em parte devido à ausência de consensos e normas orientadoras. No que concerne ao manuseamento das terapêuticas modificadoras de doença durante os períodos de gravidez e pós-parto, as incertezas têm sido agravadas devido ao aumento do número de fármacos disponíveis nos últimos anos. Este artigo visa apresentar a informação mais atual e fornecer orientações baseadas no melhor nível de evidência disponível e na opinião de peritos relativamente ao seguimento das doentes com esclerose múltipla em diferentes etapas: planificação da gravidez, gravidez, parto e período pós-parto.

Palavras-chave: Amamentação; Esclerose Múltipla; Gravidez; Período Pós-Parto

ABSTRACT

Multiple sclerosis typically affects young women of reproductive age. Therefore, all healthcare professionals involved in the follow-up of multiple sclerosis patients must be prepared to discuss pregnancy and breastfeeding issues and provide the best possible counselling. However, there are still many doubts and heterogeneous clinical approaches partly due to the lack of consensus and guidelines. Concerning the handling of disease modifying therapies during pregnancy and postpartum, existing uncertainties have been complicated by the increase in the number of treatments available in recent years. This article aims to present the state-of-the-art and provide guidance based on the best level of available evidence and expert opinion regarding the management of multiple sclerosis patients at different stages: pregnancy planning, pregnancy, partum, and the postpartum period.

Keywords: Breast Feeding; Multiple Sclerosis; Postpartum Period; Pregnancy

INTRODUÇÃO

A influência negativa da gravidez no curso da esclerose múltipla (EM) foi defendida até finais do século XX, levando médicos a desaconselharem a gravidez às doentes com esta patologia. Em 1998 foi publicado o primeiro trabalho prospectivo de estudo da gravidez na EM - *Pregnancy in Multiple Sclerosis* (PRIMS)¹ que demonstrou uma diminuição da taxa de surtos durante a gravidez, particularmente durante o terceiro trimestre, onde se atingiu uma redução de aproximadamente 70% relativamente ao ano anterior à gravidez.

A gravidez é um dos tópicos mais frequentemente abordados na prestação dos cuidados de saúde nos doentes com EM. A formação dos profissionais de saúde nesta área é fundamental, sendo os motivos que justificam a importância de abordar esta temática múltiplos dos quais se destacam²⁻⁴:

Em primeiro lugar, os doentes com EM, em idade fértil, especialmente as mulheres nulíparas constituem uma grande parcela da população seguida nas consultas de EM. Nas últimas duas décadas, a diminuição da idade à

* Ambos os autores contribuíram igualmente para este artigo

1. Serviço de Neurologia. Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra. Coimbra. Portugal.
2. Faculdade de Medicina. Universidade de Coimbra. Coimbra. Portugal.
3. Serviço de Neurologia. Centro Hospitalar Universitário do Porto. Porto. Portugal.
4. Instituto Ciências Biomédicas Abel Salazar. Universidade do Porto. Porto. Portugal.
5. Serviço de Neurologia. Centro Hospitalar de São João. Porto. Portugal.
6. Faculdade das Ciências da Saúde. Universidade Fernando Pessoa. Porto. Portugal.
7. Serviço de Neurologia. Hospital de Santa Maria. Centro Hospitalar de Lisboa Norte. Lisboa. Portugal.
8. Faculdade de Medicina. Universidade de Lisboa. Lisboa. Portugal.
9. Serviço de Neurologia. Hospital dos Capuchos. Centro Hospitalar Lisboa Central. Lisboa. Portugal.
10. Serviço de Neurologia. Hospital de Braga. Braga. Portugal.
11. Escola de Medicina. Universidade do Minho. Braga. Portugal.
12. Serviço de Neurologia. Hospital de Vila Nova de Gaia. Centro Hospitalar Vila Nova de Gaia/Espinho. Vila Nova de Gaia. Portugal.
13. Departamento de Neurociências Clínicas e Saúde Mental. Faculdade de Medicina. Universidade do Porto. Porto. Portugal.
14. Serviço de Neurologia. Hospital Beatriz Ângelo. Loures. Portugal.

✉ Autor correspondente: Sónia Batista. soniarmbatista@chuc.min-saude.pt

Recebido: 03 de setembro de 2019 - Aceite: 12 de maio de 2020 | Copyright © Ordem dos Médicos 2020



data do diagnóstico (seja pela maior acessibilidade aos cuidados de saúde e exames ou pela evolução dos critérios de diagnóstico) e o aumento da idade à primeira gravidez têm contribuído para o aumento do número de doentes com estas características;

Além disso, a ausência de influência negativa da gravidez na EM, ao contrário do que foi defendido até finais do século XX – é atualmente aceite que a gravidez não interfere de forma negativa no curso da EM, com base no estudo PRIMIS e outros que o corroboraram.⁵

Por outro lado, o benefício do tratamento precoce dos doentes com EM na modificação da evolução da doença a longo prazo e a existência de catorze moléculas aprovadas como terapêuticas modificadoras de doença (TMD), com diferentes perfis de eficácia e segurança incluindo na fase de pré-concepção, gravidez, pós-parto e amamentação justificam a necessidade de elaboração de documentos que auxiliem na orientação dos doentes com EM que desejam ter filhos.⁶

Finalmente, a reconhecida escassez da informação fornecida aos doentes com EM sobre este tema, sendo considerado uma necessidade não preenchida. Um estudo recente em mulheres portuguesas com EM, verificou que o diagnóstico da doença tinha impacto no planeamento da família e 43% dos casos pensavam que a gravidez podia agravar a EM, o que alertou para a necessidade de melhorar a informação.⁷

MATERIAL E MÉTODOS

O presente documento foi elaborado com base numa extensa pesquisa bibliográfica feita em 2019 na Medline com as palavras-chave 'pregnancy' e 'multiple sclerosis', e encontra-se organizado em três partes, correspondendo a diferentes etapas: Primeira – planificação da gravidez; Segunda – gravidez e Terceira e última – período pós-parto.

Em cada um dos tópicos das três partes faz-se uma pequena nota introdutória (mensagem), a que se seguem o suporte científico e as recomendações.

RESULTADOS E RECOMENDAÇÕES

1. Planificação da gravidez

A planificação da gravidez é um dos pontos abordados precocemente após o diagnóstico de EM em doentes jovens. Os tópicos importantes a abordar nesta fase são:

- I. Aspectos gerais e suplementos vitamínicos
- II. Fertilidade e desenvolvimento fetal
- III. Risco genético
- IV. Impacto da gravidez no risco e prognóstico da EM
- V. Impacto da TMD pré-gravidez na EM
- VI. Escolha do método anticoncepcional
- VII. Técnicas de procriação medicamente assistida

I. Aspectos gerais e suplementos vitamínicos

Mensagem

A gravidez numa doente com EM é habitualmente segura. O défice de vitamina D na mulher com EM deve ser detectado e tratado adequadamente antes da gravidez.

Suporte

A resposta imune sofre algumas alterações fisiológicas durante a gravidez, sendo particularmente relevante a modificação do balanço Th1:Th2. Existe um aumento da ativação dos linfócitos T *helper* e uma maior diferenciação de linfócitos CD4 em células Th2, sendo este um ambiente que diminui atividade de doenças predominantemente mediadas por células Th1 (ex: EM, psoríase e artrite reumatóide) e de forma oposta agrava as doenças autoimunes Th2 dominante (exemplo: lúpus eritematoso sistémico, asma e pênfigo).⁸ Estes conhecimentos fisiopatológicos e os dados epidemiológicos permitem concluir que a gravidez é segura na EM não devendo ser considerada de risco. Na mulher com EM que deseja engravidar deverão assim ser realizadas as intervenções consagradas na Circular Normativa da DGS nº 2/DSMIA de 16/01/2006 no que diz respeito à consulta Pré-concepcional.⁹

A deficiência em vitamina D está associada ao risco de desenvolvimento de doenças autoimunes, sendo na EM esta associação forte.^{10,11} Esta deficiência é frequente nas mulheres com EM pré-gestação, na gestação e no período de amamentação^{11,12} e está associada a um aumento do risco dos filhos desenvolverem EM.¹⁰ Assim, a deficiência de vitamina D na mulher com EM deve ser detectada e tratada adequadamente antes da gravidez.

Orientações

1. Orientação da doente com EM e desejo de engravidar para consulta de pré-concepção.
2. Assegurar suplementos e ácido fólico e ter atenção à correção do défice de vitamina D.

II. Fertilidade e desenvolvimento fetal

Mensagem

A doença e a TMD em doentes com EM, seja do sexo masculino ou feminino, não tem impacto significativo na capacidade de reprodução, de concepção e de levar a termo uma gravidez.^{2,13}

Suporte

A fertilidade das doentes com EM não parece estar afectada pela evolução da doença ou tratamentos aprovados, e não existe aumento de risco de abortos espontâneos, cesarianas, partos prematuros ou anomalias de desenvolvimento.^{14,15} Há contudo alguns aspectos ainda não completamente esclarecidos, nomeadamente:

- se existe uma menor reserva ovárica nas mulheres com EM¹⁶; repercussões da disfunção sexual e redução da libido na fertilidade dos doentes com EM, sabendo que ocorrem em 50% a 90% dos doentes e podem afetar a concepção¹⁷;
- qual a relação entre a existência de EM e peso ao nascimento ou prematuridade; um estudo recente não encontrou qualquer relação¹⁸ mas estudos prévios relatam que as crianças de mães com EM nasceram com menor peso e comprimento à nascença comparativamente à população em geral.^{19,20}

O impacto da EM paterna na fertilidade e desenvolvimento fetal foi também estudada e não foram encontradas diferenças para o descrito para a população feminina.²¹⁻²³

Orientações

1. Informar os doentes com EM que a fertilidade não está diminuída pela doença.
2. Na presença de infertilidade no doente com EM, existem múltiplos aspetos que devem ser abordados dos quais salientam: sintomas ou sequelas da doença (exemplo: disfunção sexual e fadiga) e alguns fármacos utilizados para tratamento de sintomas emocionais ou psicológicos (por exemplo: anti-depressivos).

III. Risco genético Mensagem

Não existe nenhum teste pré-natal que permita determinar o risco de transmissão de EM e cerca de 80% dos doentes têm uma história familiar negativa.²⁴ No geral, considera-se que o risco de um doente com EM ter um filho com a doença é de 2% a 3%, correspondendo a um aumento de 20 vezes superior à população em geral em países Ocidentais.²⁵

Suporte

A EM é uma doença complexa e de natureza multifactorial na qual factores ambientais, genéticos e mecanismos epigenéticos contribuem para o seu aparecimento. O risco de EM, associada a hereditariedade, foi bem estudado em diferentes estudos familiares, gémeos e filhos adotados, sendo a concordância máxima em gémeos monozigótico - 25%, gémeos dizigóticos - 5% e nos filhos adoptados semelhante à população em geral - 2%.²⁵ O complexo *major* de histocompatibilidade (*MHC*), denominado *HLA* no homem, localizado na região 6p21.3, é a região do genoma mais associada à doença e é a que confere maior risco para o desenvolvimento da EM. O alelo *HLA-DRB1*1501*, com frequência de 14% - 30% nas populações de países de alto risco de EM, é o factor genético mais importante reconhecido em todas as populações, incluindo na Portuguesa,²⁶ aumentando o risco de doença em cerca de três vezes em heterozigotos e seis vezes em homozigotos. Contudo, foram identificados muitos outros genes do *HLA* e outros não relacionados com *HLA* que conferem susceptibilidade à EM.

Orientações

Nos casais em que um dos progenitores é um doente com EM, devem ser dadas as seguintes informações:

1. A EM é uma doença multifactorial para qual contribuem factores genéticos e ambientais.
2. Os factores genéticos associados à EM explicam apenas uma parte do risco da doença.
3. Os factores ambientais reconhecidos como de susceptibilidade à EM são infecção pelo vírus Epstein

Barr, tabagismo, défice de vitamina D e obesidade na adolescência.

4. Em indivíduos com maior risco de EM, tais como familiares de primeiro grau dos doentes, a manutenção de níveis suficientes de vitamina D desde o nascimento, evitar o tabagismo e a obesidade na adolescência, poderão constituir medidas para modificar o risco de aparecimento da doença.
5. Não existe nenhum teste pré-natal que permita avaliar o risco de transmissão de EM.

IV. Impacto da gravidez no risco e prognóstico da EM Mensagem

A gravidez não afecta a progressão da EM e habitualmente corresponde a um período de menor atividade de doença.

Suporte

Vários estudos avaliaram o potencial efeito benéfico da gravidez no risco de desenvolver EM, e alguns apontam para uma diminuição do risco de desenvolver a doença nos dois a cinco anos seguintes.²⁷⁻²⁹ No entanto, pelo menos um estudo em doentes com síndrome radiológica isolado (SRI), descreve que, o primeiro evento clínico desmielinizante surgiu mais cedo nas mulheres que engravidaram comparativamente às mulheres nulíparas.³⁰

A gravidez não afeta negativamente a progressão da doença a longo prazo. No entanto, o impacto da gravidez no curso da EM é um aspecto ainda não completamente conhecido.^{31,32} Existem estudos que apontam para uma progressão mais lenta do score da EDSS (*Expanded Disability Status Scale*) nas doentes não nulíparas *versus* doentes nulíparas,^{5,33} mas outros estudos não encontraram diferenças.^{34,35} As diferenças podem dever-se a diversos factores como é exemplo a gravidade da doença ou sintomas prévios à gravidez que podem interferir mesmo com a decisão de engravidar.³²

Orientações

Nas mulheres com EM e desejo de engravidar, os seguintes aspectos devem ser esclarecidos:

1. No geral, a gravidez numa doente com EM não é uma gravidez de risco.
2. A gravidez não interfere negativamente na progressão e no curso da doença.
3. Os efeitos benéficos da gravidez ainda não estão completamente estabelecidos.

V. Impacto da TMD pré-gravidez na EM Mensagem

A decisão de gravidez numa doente com EM deve ser considerada num período em que a atividade de doença seja baixa. O TMD deve ser iniciado ou mantido em todos os doentes com EM exacerbação-remissão (EMER) com atividade recente independentemente do desejo de engravidar.

Suporte

O tratamento precoce e a ausência de atividade clínica da doença, particularmente nos primeiros anos da doença, são reconhecidos como sendo fundamentais para alterar o prognóstico da EM.³⁶ Assim, é consensual e considerada boa prática que um doente com diagnóstico recente de EMER ou síndrome clínico isolado (SCI) deva ter acesso a informação sobre as TMD disponíveis, nomeadamente sobre os benefícios e potenciais riscos para o doente. O menor número de surtos pré-concepção e a utilização de TMD nesse período relacionam-se a com uma menor taxa de surtos pós parto, de forma independente, suportando a importância do controlo da doença no momento da decisão de engravidar.³⁷⁻⁴⁰ A segurança e risco do TMD no período pré-concepção e gravidez encontram-se definidos pelas entidades reguladoras Food and Drug Administration (FDA) e European Medicines Agency (EMA), sendo esta informação alterada ou atualizada de acordo com novos dados da prática clínica. As recomendações da EMA também integram o potencial efeito benéfico dos fármacos para a grávida com EM (ver Tabela 1).

Nas últimas duas décadas, a vasta experiência acumulada com a utilização das formulações de interferão beta e o acetato de glatirâmero e a ausência de aparecimento de riscos acrescidos para o feto, suportam que estes são os fármacos escolhidos preferencialmente nas doentes com diagnóstico recente de EM, sem doença agressiva e com desejo de engravidar.

Em caso das doentes medicadas com outros fármacos sejam orais (teriflunomida, fumarato de dimetilo, fingolimod ou cladribina), anticorpos monoclonais (natalizumab, ocrelizumab, alemtuzumab) ou imunossuppressores (ciclofosfa-

mida, mitoxantrona) deve ser feita a suspensão do fármaco pré-concepção, sendo o período aconselhado a evitar a gravidez dependente do fármaco ou dos procedimentos realizados (Tabela 1).

Orientações

A decisão de iniciar ou manter TMD na fase de concepção e/ou gravidez, numa doente com EM, implica a abordagem de múltiplos aspetos, nomeadamente:

1. Importância do tratamento precoce da doença.
2. Perfil de risco dos diversos TMD, nomeadamente riscos de exposição fetal no período pré-concepção e durante a gravidez.
3. Risco de malformações fetais tendo em conta: 1) risco geral (ex: 1% - 2% na população sem fármacos, havendo aumento com a idade materna); 2) outros fármacos utilizados para tratamento sintomático da EM ou outras doenças concomitantes, além da TMD.
4. Fatores associados a risco elevado de atividade pós-parto nomeadamente: gravidade da doença nos anos prévios, seja pelo número de surtos, incapacidade acumulada ou carga lesional.

VI. Escolha do método anticoncepcional

Mensagem

Não existem considerações particulares para uso de métodos anticoncepcionais nas doentes com EM, e os anticoncepcionais orais (ACO) não parecem ter efeito negativo na evolução ou curso da doença.

Tabela 1 – Classificação dos fármacos em termos de segurança durante a gravidez

1) Classificação da FDA relativamente aos fármacos na gravidez	
Categoria A:	Estudos adequados e bem controlados não conseguiram demonstrar um risco para o feto no primeiro trimestre da gravidez (e não há evidência de risco nos trimestres posteriores).
Categoria B:	Estudos de reprodução animal não demonstraram um risco para o feto. Não foram realizados estudos adequados e bem controlados em mulheres grávidas.
Categoria C:	Efeito adverso no feto em estudos de reprodução animal. Não há estudos adequados e bem controlados em seres humanos. Potenciais benefícios podem justificar o uso do medicamento em mulheres grávidas, apesar dos riscos potenciais.
Categoria D:	Evidência positiva de risco fetal humano decorrente de experiência em investigação ou comercialização ou estudos em seres humanos. Potenciais benefícios podem justificar o uso do medicamento em mulheres grávidas, apesar dos riscos potenciais.
Categoria X:	Anormalidades fetais comprovadas em animais ou seres humanos e/ou evidência positiva de risco fetal humano decorrente de estudos de investigação ou experiência pós-comercialização. Os riscos envolvidos no uso do medicamento em mulheres grávidas superam claramente os potenciais benefícios.
Categoria N:	Não classificado
2) Classificação da EMA relativamente aos fármacos na gravidez	
Categoria 1.	Com base na experiência humana, o fármaco X é suspeito de causar malformação congénita quando administrado durante a gravidez.
Categoria 2.	O fármaco X não deve ser utilizado durante a gravidez (especifique o trimestre), a menos que a condição clínica da mulher necessite de tratamento com o fármaco X.
Categoria 3.	Existe uma quantidade moderada de dados em mulheres grávidas (entre 300 a 1000 gravidezes) que indica não existir toxicidade malformativa ou feto/neonatal para o fármaco X.
Categoria 4.	Não se prevê qualquer efeito durante a gravidez, uma vez que a exposição sistémica ao medicamento X é insignificante.

Suporte

Diversos estudos experimentais em animais e em doentes com EM sugerem que a pílula com estrogéneos e progesterona pode ter um papel benéfico na EM. Em particular, foi encontrada uma associação entre a utilização de ACO e menor severidade ou risco de doença,⁴¹⁻⁴³ existem contudo outros estudos que não confirmam estes resultados.^{44,45} A incidência da doença não tem diminuído com o aumento da utilização destes métodos anticoncepcionais nas populações de regiões do globo mais afectadas pela doença,⁴⁶ pelo que este factor não parece ter papel preponderante no aparecimento da EM.

Orientações

No momento de decisão do método anticoncepcional é importante:

1. Os anticoncepcionais orais combinados não estão contra-indicados.
2. Conhecer a interação das diferentes terapêuticas, nomeadamente TMD com eficácia de ACO.
3. Avaliar o aumento do risco trombótico em doentes que apresentam limitação da mobilidade condicionada pela incapacidade neurológica.
4. Avaliar a capacidade de adesão aos diferentes métodos, seja por dificuldades cognitivas ou motoras.

VII. Técnicas de procriação medicamente assistida

Mensagem

A utilização de técnicas de procriação medicamente assistida (PMA) não está contra-indicada em doentes com EM. No entanto, parece existir um aumento da taxa de surtos e da atividade imagiológica nos três meses seguintes, caso não ocorra a gravidez.^{47,48}

Suporte

As dificuldades em engravidar surgem em 15% - 20% dos casais em que pelo menos um dos elementos tem EM, sendo este valor semelhante ao da população em geral.⁴⁶ Vários estudos publicados⁴⁸⁻⁵¹ mostraram existir um aumento da taxa anualizada de surtos nas mulheres submetidas a técnicas de PMA e sem sucesso de gravidez. Nalguns estudos não foram encontradas diferenças de acordo com o tratamento hormonal utilizado,⁵⁰ enquanto que outros mostraram um aumento da taxa de surtos e da atividade imagiológica (novas lesões em T2, lesões captantes) apenas em doentes que receberam agonistas da hormona gonadotrófica (GnRH agonistas) comparativamente com as que receberam antagonistas da hormona gonadotrófica (GnRH).⁵¹

Orientações

1. A utilização de PMA deve ser feita num período de doença estável ou pouco ativa nos meses prévios.
2. Informar a doente do aumento da taxa anualizada de surtos nos três meses após a utilização de técnicas de PMA, caso a gravidez não ocorra.
3. Informar o ginecologista sobre potencial de risco de

atividade de doença (seja relacionado com o tipo de terapêutica hormonal mais adequada ou longo período para concepção).

4. Avaliar a possibilidade de manutenção da TMD até à confirmação da gravidez.

2. Durante a gravidez

Durante a gravidez existe um estado de imunotolerância com consequente redução da atividade inflamatória associada à EM. Em regra, as doentes com EM podem esperar uma melhoria, ou pelo menos uma estabilização da doença durante a gravidez, pelo que na ausência de dados robustos relativamente à segurança dos fármacos usados no tratamento da EM, se preconiza a sua suspensão. No entanto, esta decisão deverá ser ponderada individualmente e partilhada com a doente, existindo casos de doença muito ativa em que poderá ser lícito manter uma terapêutica imunomoduladora durante a gravidez.

Questões práticas a considerar nesta fase:

- I. Avaliação da atividade da doença
- II. Tratamento modificador da doença
- III. Tratamento dos surtos
- IV. Tipo de parto
- V. Analgesia/Anestesia loco-regional

I. Avaliação da atividade da doença

Mensagem

A realização de ressonância magnética (RM) deverá ser evitada durante a gravidez, podendo ser realizada se for essencial para a orientação da doente, mas sem administração de gadolínio.⁵²

Suporte

A realização de RM até três Tesla durante a gravidez não parece estar associada a malformações fetais ou outras complicações.⁵³ No entanto, a administração de gadolínio deverá ser evitada uma vez que atravessa a placenta e não existe evidência suficiente relativamente à sua segurança para o feto.⁶

Orientações

- I. A atividade da doença deverá ser determinada através da avaliação clínica regular, no mínimo de três em três meses.
- II. A RM 'de rotina', para monitorização da carga lesional, deverá ser evitada durante a gravidez. Deverá ser reservada a sua realização apenas se for fundamental para decisão terapêutica.
- III. Em caso de necessidade de realizar RM não deverá ser administrado gadolínio.

II. Tratamento modificador da doença

Mensagem

A orientação geral mais consensual é evitar o uso de TMD durante a gravidez, seguindo um plano partilhado entre médico e doente idealmente definido antes da concepção, ou interromper a sua utilização assim que uma

gravidez não planeada é confirmada. No entanto poderão existir exceções a esta regra em casos de doença muito ativa, nos quais que se prevê um risco elevado de surtos durante a gravidez. Entre os TMD, aqueles que têm sido usados durante a gravidez são o interferão beta e o acetato de glatirâmero. Em casos excepcionais, de formas muito ativas da doença, também poderá ser equacionada a utilização de natalizumab durante a gravidez. Os restantes fármacos não devem ser usados durante a gravidez (Tabela 1).^{6,54}

Suporte

Relativamente ao interferão beta e acetato de glatirâmero existe extensa informação proveniente de registos pós-comercialização que sugerem a sua segurança durante a gravidez. Por isso, as autoridades reguladoras do medicamento actualizaram recentemente o resumo das características do medicamento (RCM) do interferão beta e acetato de glatirâmero, retirando a contra-indicação da sua utilização durante a gravidez. Salientamos, no entanto, que deve ser tido em consideração que a informação de segurança provém principalmente de relatos de exposição breve e precoce (geralmente cerca de quatro semanas de gestação), porque os tratamentos são geralmente interrompidos quando a gravidez é detectada.

O acetato de glatirâmero é classificado na categoria B da FDA (Tabela 1) uma vez que não se associou a malformações ou efeitos abortivos em animais ou em humanos.⁵⁵ A sua passagem placentária é pouco provável devido ao elevado peso molecular (aproximadamente 5000 – 9000 Dalton).⁵⁶ Os registos de farmacovigilância confirmam a sua segurança durante a gravidez, não existindo evidência de efeitos teratogénicos ou abortivos.

Ao interferão beta foi atribuída a categoria C (Tabela 1) tendo em conta que em estudos animais demonstrou algum efeito abortivo, embora sem malformações fetais associadas. Nos registos mais recentes de exposição ao interferão beta durante a gravidez em mulheres com EM não se tem verificado taxas de aborto superiores à população geral. No entanto, existem dados contraditórios relativamente a uma possível associação com baixo peso de nascimento e risco de parto pré-termo.^{6,57} A sua passagem placentária é pouco provável devido ao elevado peso molecular (22 500 Dalton no caso do interferão beta 1a, e 18 500 Dalton no caso do interferão beta 1b).⁵⁶

O natalizumab é uma imunoglobulina G4 e como tal não passa a barreira placentária no primeiro trimestre, pois esta só se estabelece a partir das 13 semanas de gestação e atinge um pico no terceiro trimestre.⁶ É classificado na categoria C da FDA (Tabela 1) porque se associou a anormalidades hematológicas fetais em estudos com primatas e a diminuição da sobrevivência em porquinhos-da-índia. Os dados mais recentes, provenientes dos registos de vigilância pós-comercialização, revelam taxas de aborto semelhantes à população geral e ausência de um padrão específico de malformações fetais.⁵⁸ Um estudo recente descreve uma série de gestações em 12 mulheres com EM

particularmente ativa que foram tratadas com natalizumab no terceiro trimestre da gravidez.⁵⁹ Todas as gestações resultaram em recém-nascidos saudáveis (um total de 13) que, no entanto, apresentaram alterações hematológicas (anemia e/ou trombocitopenia) transitórias ligeiras a moderadas. A atitude mais consensual é manter o tratamento com natalizumab pelo menos até à confirmação da gravidez. Em casos de EM muito agressiva tem sido proposto manter o natalizumab até às 28 semanas de gravidez⁶⁰ com reinício no pós-parto, tendo em conta a existência de relatos de aumento da actividade da doença após a sua interrupção, com surtos graves durante a gravidez.^{61,62}

Orientações

- I. A recomendação usual para a grávida com EM será não efetuar TMD durante a gravidez. No entanto, o acetato de glatirâmero e o interferão beta são actualmente aceites como terapêuticas seguras durante a gravidez, tendo sido removida a contra-indicação da sua utilização pelas autoridades reguladoras.
- II. Em doentes sob tratamento com natalizumab, a recomendação actual mais consensual é manter o tratamento até à concepção. Em casos de EM muito ativa, poderá ser legítimo não suspender o tratamento e continuá-lo ao longo da gravidez até às 28 semanas. O obstetra e o neonatologista deverão ser informados relativamente ao risco de anemia e trombocitopenia nos recém-nascidos expostos ao natalizumab durante o terceiro trimestre para que estes possam ser cuidadosamente avaliados imediatamente após o parto.
- III. As restantes TMD aprovadas (fingolimod, fumarato de dimetilo, teriflunomida, cladribina, ocrelizumab, alemtuzumab e mitoxantrona) não devem ser usados durante a gravidez e devem ser suspensas antes da concepção com períodos de *washout* adaptados de acordo com a respectiva semi-vida (Tabela 1).

III. Tratamento dos surtos

Mensagem

Como regra geral, os surtos durante a gravidez devem ser tratados apenas se incapacitantes para a doente.

Suporte

A prednisolona, metilprednisolona e hidrocortisona são metabolizados pela placenta num metabolito menos ativo, resultando em concentrações placentárias correspondentes a aproximadamente um décimo das concentrações séricas maternas.³² Existem alguns dados contraditórios relativamente à associação de malformações do palato e lábio leporino com a exposição a corticoesteróides no primeiro trimestre, embora os obstetras considerem seguro a sua utilização ao longo de toda a gravidez.⁶ A dexametasona deverá ser sempre evitada uma vez que atravessa a placenta com metabolização mínima a favor da prednisolona ou metilprednisolona.⁶

Orientações

1. Perante um surto avaliar a sua gravidade em termos de impacto funcional para a doente.
2. Durante o primeiro trimestre tratar apenas os surtos graves e informar a grávida dos riscos/benefícios.
3. No segundo e terceiro trimestre poderão tratar-se os surtos com menos riscos potenciais para o feto. Ainda assim, por regra geral, tratar apenas os surtos que tenham impacto funcional.
4. O tratamento consiste num ciclo curto de megadoses de corticoesteróides, mais frequentemente 1 grama de metilprednisolona durante três a cinco dias, sem necessidade de esquema de desmame oral.

IV. Tipo de parto**Mensagem**

O tipo de parto deverá ser uma decisão puramente obstétrica, não existindo contra-indicação para o parto por via vaginal ou por cesariana. No caso de mulheres com paraparésia e/ou espasticidade grave dos membros inferiores poderá ser necessário um parto vaginal instrumentado ou um parto por cesariana eletiva.

Suporte

Existem vários estudos observacionais que não encontraram diferenças na duração e via de parto em doentes com EM ou índices de Apgar nos recém-nascidos quando comparadas com controlos saudáveis.^{18,63} No entanto, outros estudos mostraram que o parto instrumentado (fórceps ou ventosa) é mais frequente em mulheres com EM.^{19,64} Estes resultados foram atribuídos a um maior risco de exaustão e a uma menor progressão do trabalho de parto nestas mulheres. A taxa de cesarianas é reportada entre 10% e 40%, e pode ser determinada por sintomas como a espasticidade, fraqueza muscular perineal ou exaustão materna.⁶⁵

Assim, a decisão sobre o tipo de parto deverá basear-se primordialmente na avaliação obstétrica. No entanto, quando existem factores relacionados com a doença que possam condicionar a normal progressão do parto, como por exemplo uma paraparésia importante, poderá ser necessário considerar um parto vaginal instrumentado (fórceps ou ventosa) ou uma cesariana.⁶

Orientações

1. Informar a doente e o obstetra de que não existe contra-indicação para qualquer tipo de parto e que a decisão deverá ser baseada essencialmente em razões obstétricas.
2. Em casos de doentes com sequelas importantes (tais como paraparésia e/ou espasticidade grave dos membros inferiores e/ou disfunção vesical grave) deve-se informar o obstetra e discutir as opções de parto vaginal instrumentado ou parto por cesariana.

V. Analgesia/Anestesia loco-regional**Mensagem**

Não existe contra-indicação para a realização de anestesia ou analgesia loco-regional nas doentes com EM.

Suporte

Tradicionalmente, existe alguma relutância em usar anestesia regional nas doentes com EM devido a um conceito empírico de que os anestésicos possam ter um efeito neurotóxico nas lesões medulares. No entanto, não existe qualquer evidência que suporte este pressuposto. No estudo PRIMIS⁶⁶ e mais recentemente no Registo Italiano de Gravidez⁶⁷ não se verificou nenhuma associação significativa entre o uso de analgesia/anestesia loco-regional e o risco de surtos.

Orientações

1. A decisão sobre o tipo de analgesia ou anestesia deverá ser do anestesiológista e da doente.
2. Poderá ser benéfico antecipar esta questão e orientar a doente para uma consulta de anestesiologia durante a gravidez. Adicionalmente deverá ser fornecida informação ao obstetra e anestesiológista do estado clínico da doente, esclarecendo que não existe contra-indicação, pela EM, para qualquer técnica anestésica.

3. Período pós-parto

Os primeiros três meses após o parto correspondem a um período com risco aumentado de atividade de doença comparativamente à gravidez, seja de surtos ou de atividade na RM.^{1,6,38,68} A percentagem de doentes com surtos varia, tendo no estudo PRIMIS sido descrito 30%¹ e diminuindo para 14% em estudos mais recentes.³⁸ As alterações hormonais neste período parecem ser um dos aspectos determinantes para este aumento do risco de atividade, mas existem outros factores, nomeadamente a) alta taxa de surtos e incapacidade pré gravidez; b) existência de surtos durante a gravidez; c) não utilização de TMD neste período.^{1,38,39} Os efeitos de factores modificáveis como hipovitaminose D na gravidez, tabaco, álcool ou privação de sono nos surtos após o parto são pouco conhecidos.⁶

A amamentação e a decisão sobre a TMD são os dois aspectos mais importantes a abordar no período pós-parto.

I. Amamentação**Mensagem**

A amamentação não tem efeito negativo para a doença, podendo ter efeito positivo apenas se for exclusiva.

Suporte

Os efeitos benéficos da amamentação para a mulher e para o recém-nascido, são universalmente conhecidos e defendidos.^{69,70} Na doente com EM, a amamentação não tem efeito negativo sobre a doença, havendo estudos que apontam para potencial efeito benéfico. No entanto, este efeito não foi encontrado noutros estudos.^{71,72} O benefício

parece existir apenas quando a amamentação é exclusiva, pelo que deve ser dada esta informação no caso da doente decidir pela amamentação.⁶

A recomendação mais consensual é que a amamentação não deve ser desaconselhada. A decisão deve ser individual e da responsabilidade da doente, ponderando o risco de excreção dos fármacos no leite materno⁶⁸ (Tabela 2). Alguns fármacos modificadores de doença, administrados por via parenteral (como por exemplo interferão beta e acetato de glatirâmero), são proteínas destruídas no trato gastrointestinal pelo que é pouco provável que atinjam o sangue dos recém-nascidos. Este conhecimento tem suportado a utilização destes fármacos durante a amamentação.^{6,73}

No caso de um surto durante o período de amamentação pode ser feito tratamento com bólus de metilprednisolona, uma vez que a dose de fármaco que passa para o leite atinge apenas 1,45% da dose materna. Deve ser aconselhado amamentar com intervalo de duas a quatro horas após a perfusão, o que permite diminuir a quantidade de fármaco no leite materno.⁶

Orientações

1. A amamentação não tem efeito negativo para a

doença, podendo ter efeito positivo, mas apenas se for exclusiva.

2. O risco de aumento de atividade de doença no período pós-parto é conhecido.
3. A decisão de amamentar, ou não, é da responsabilidade da doente.
4. Avaliação individual dos potenciais benefícios da amamentação sejam físicos (exemplo diminuindo risco de neoplasia da mama) ou psicológicos / emocionais.
5. No caso particular das doentes com espasticidade/paraparésia, alertar para o risco de queda do recém-nascido quando tentam amamentar, devendo ser auxiliadas.
6. O interferão beta e provavelmente o acetato de glatirâmero, são compatíveis com a amamentação.

II. Terapêutica modificadora de doença após o parto Mensagem

O risco de aumento de atividade da doença no período pós-parto é conhecido. Os factores preditores de surtos após o parto são surtos pré-gravidez ou durante a gravidez, ausência de TMD prévio à gravidez ou necessidade de uso de terapêuticas de elevada eficácia prévias à gravidez.

Tabela 2 – Tratamentos modificadores de doença aprovados na esclerose múltipla e orientações de utilização na gravidez e amamentação

TMD	Classificação FDA/ EMA*	Washout antes da concepção	Uso durante a gravidez	Uso durante a amamentação
Interferão beta	C/ Categoria 2	Não necessário	Aceitável	Aceitável (avaliar risco/benefício)
Acetato Glatirâmero	B/ Categoria 2	Não necessário	Aceitável	Possivelmente aceitável (avaliar risco/benefício)
Teriflunomida	X/ Categoria 1	Suspender antes da concepção (procedimento de eliminação acelerada e manter contraceção até níveis plasmáticos de teriflunomida < 0,02 mg/L)	Contra-indicado	Contra-indicado
Fumarato de Dimetilo	C/ Categoria 2	Suspender antes da concepção (desnecessário washout dado semi-vida muito curta:1h)	Não recomendado	Não recomendado
Fingolimod	C/ Categoria 2	Suspender antes da concepção, manter contraceção 2 meses	Não recomendado	Não recomendado
Natalizumab	C/ Categoria 2	Dependendo do nível de actividade da doença: - Abordagem conservadora: manter até à concepção - Abordagem activa: manter durante a gravidez até às 28 semanas	Não recomendado (Pode ser considerado em doentes com doença muito activa, até às 28 semanas)	Não recomendado
Alemtuzumab	C/ Categoria 1	Suspender antes da concepção, manter contraceção 4 meses	Não recomendado	Não recomendado
Ocrelizumab	Não definido	Suspender antes da concepção, manter contraceção 12 meses (EMA)	Não recomendado	Não recomendado
Cladribina	D/ Categoria 1	Suspender antes da concepção, manter contraceção 6 meses	Não deve ser usado	Contra-indicado
Mitoxantrona	D/ Categoria 2	Suspender antes da concepção, manter contraceção 6 meses	Não deve ser usado	Contra-indicado

*A explicação das categorias da classificação da FDA e EMA encontra-se detalhada na Tabela 1

TMD: tratamento modificador de doença; EMA: European Medicines Agency; FDA: Food and Drug Administration; HCG: *human chorionic gonadotropin*

Suporte

A utilização de fármacos, especialmente Imunoglobulinas e corticoides em pulsos, imediatamente após o parto e nos três meses seguintes foi amplamente utilizada na tentativa de diminuir o risco de surtos. Esta prática teve por suporte alguns estudos com pequenas séries de doentes.^{74,75} Atualmente, a evidência de eficácia terapêutica da IgGv polivalente na EM, incluindo no período após o parto, é baixa e assim a sua utilização não é consensual.⁷⁶⁻⁸⁰ Um estudo mostrou que a utilização de natalizumab nos oito dias após o parto diminui risco de surtos no período pós parto.⁶²

O potencial efeito da terapia hormonal na prevenção de surtos no período após o parto foi avaliado em pelo menos dois estudos que foram negativos.^{68,81}

O início da TMD logo após o parto, nas mulheres com maior risco de surtos após o parto é consensual e prática comum. No entanto, a eficácia destes procedimentos para diminuir o risco neste período é pouco conhecida, e tendo em conta o intervalo de tempo necessário para estes fármacos atuarem, o papel destes fármacos nesse período é questionável. A utilização de fármacos imunomoduladores no último trimestre da gravidez, ou em situações mais graves de anticorpos monoclonais (natalizumab) tem sido defendida por parte da comunidade científica.⁵⁹

Orientações

1. Identificar em cada doente se existem os factores conhecidos como preditores de surtos após o parto, nomeadamente elevado número de surtos nos anos pré gravidez ou durante a gravidez; *Expanded Disability Status scale* (EDSS) elevado; doente *naïve* de TMD ou prévia utilização uso de fármacos com alta eficácia como natalizumab.
2. A evidência de eficácia de outros fármacos, nomeadamente IgGv ou pulsos de corticóides, no controlo da doença no período pós parto é baixa pelo que no caso de risco elevado de surtos deve ser ponderado iniciar um dos fármacos aprovados como TMD.
3. Na prática clínica, a decisão sobre amamentação e início de TMD após o parto não é sempre de mútua exclusão sendo importante avaliar os riscos de atividade de doença, o desejo da mulher amamentar e factores psicológicos e emocionais.

CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não ter conflitos de interesses relacionados com o presente trabalho.

FONTES DE FINANCIAMENTO

Este trabalho teve o financiamento de uma bolsa de investigação da Roche Farmacêutica Química LDA: EPAM129844-G.

REFERÊNCIAS

1. Vukusic S, Hutchinson M, Hours M, Moreau T, Cortinovic-Tourniaire P, Adeleine P, et al. Pregnancy and multiple sclerosis (the PRIMIS study): clinical predictors of post-partum relapse. *Brain*. 2004;127:1353-60.
2. Alwan S, Chambers C, Armenti V, Sadovnick A. The need for a disease-specific prospective pregnancy registry for multiple sclerosis (MS). *Mult Scler Relat Disord*. 2015;4:6-17.
3. Prunty M, Sharpe L, Butow P, Fulcher G. The motherhood choice: themes arising in the decision-making process for women with multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2008;14:701-4.
4. Prunty M, Sharpe L, Butow P, Fulcher G. The motherhood choice: a decision aid for women with multiple sclerosis. *Patient Educ Couns*. 2008;71:108-15.
5. D'Hooghe M, De Keyser J. Multiparity in women with multiple sclerosis causes less long-term disability: yes. *Mult Scler*. 2014;20:1432-4.
6. Coyle PK. Management of women with multiple sclerosis through pregnancy and after childbirth. *Ther Adv Neurol Disord*. 2016;9:198-210.
7. Thompson A, Reingold S, Cohen J, International Panel on Diagnosis of Multiple Sclerosis. Applying the 2017 McDonald diagnostic criteria for multiple sclerosis - Authors' reply. *Lancet Neurol*. 2018;17:499-500.
8. Tavakolpour S, Rahimzadeh G. New insights into the management of patients with autoimmune diseases or inflammatory disorders during pregnancy. *Scand J Immunol*. 2016;84:146-9.
9. Direção Geral da Saúde. Normas e Circulares Normativas. [consultado em 2019 ago 04]. Disponível em: <https://www.dgs.pt/directrizes-da-dgs/normas-e-circulares-normativas/circular-normativa-n-2dsmdia-de-16012006.aspx>.
10. Munger K, Aivo J, Hongell K, Soilu-Hanninen M, Surcel H, Ascherio A. Vitamin D status during pregnancy and risk of multiple sclerosis in offspring of women in the Finnish maternity cohort. *JAMA Neurol*. 2016;73:515-9.
11. Ascherio A, Munger K. Epidemiology of multiple sclerosis: from risk factors to prevention-an update. *Semin Neurol*. 2016;36:103-14.
12. Jalkanen A, Kauko T, Turpeinen U, Hamalainen E, Airas L. Multiple sclerosis and vitamin D during pregnancy and lactation. *Acta Neurol Scand*. 2015;131: 64-7.
13. Fong A, Chau C, Quant C, Duffy J, Pan D, Ogunyemi D. Multiple sclerosis in pregnancy: prevalence, sociodemographic features, and obstetrical outcomes. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2018;31:382-7.
14. Roux T, Courtillot C, Debs R, Touraine P, Lubetzki C, Papeix C. Fecundity in women with multiple sclerosis: an observational mono-centric study. *J Neurol*. 2015;262:957-60.
15. Ramagopalan S, Guimond C, Crisculi M, Dyment D, Orton S, Yee I, et al. Congenital abnormalities and multiple sclerosis. *BMC Neurol*. 2010;10:115.
16. Thone J, Kollar S, Nosome D, Ellrichmann G, Kleiter I, Gold R, et al. Serum anti-Mullerian hormone levels in reproductive-age women with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2015;21:41-7.
17. Alwan S, Yee I, Dybalski M, Guimond C, Dwosh E, Greenwood T, et al. Reproductive decision making after the diagnosis of multiple sclerosis (MS). *Mult Scler*. 2013;19:351-8.
18. van der Kop M, Pearce M, Dahlgren L, Synnes A, Sadovnick D, Sayao AL, et al. Neonatal and delivery outcomes in women with multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2011;70:41-50.
19. Dahl J, Myhr K, Daltveit A, Gilhus N. Planned vaginal births in women with multiple sclerosis: delivery and birth outcome. *Acta Neurol Scand*. 2006;113:S51-4.
20. Ebrahimi N, Herbstritt S, Gold R, Amezcua L, Koren G, Hellwig K. Pregnancy and fetal outcomes following natalizumab exposure in pregnancy. A prospective, controlled observational study. *Mult Scler*. 2015;21:198-205.
21. Ramagopalan S, Dyment D, Guimond C, Yee I, Ebers G, Sadovnick A. No effect of parental age on risk of multiple sclerosis: a population-based study. *Neuroepidemiology*. 2010;34:106-9.
22. Lu E, Zhu F, Zhao Y, van der Kop M, Synnes A, Dahlgren L, et al. Birth outcomes in newborns fathered by men with multiple sclerosis exposed to disease-modifying drugs. *CNS Drugs*. 2014;28:475-82.
23. Lu E, Wang B, Alwan S, Synnes A, Dahlgren L, Sadovnick A, et al. A review of safety-related pregnancy data surrounding the oral disease-modifying drugs for multiple sclerosis. *CNS Drugs*. 2014;28:89-94.
24. Ascherio A, Munger K, Lunemann J. The initiation and prevention of multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol*. 2012;8:602-12.
25. Compston A, Coles A. Multiple sclerosis. *Lancet*. 2002;359:1221-31.

26. Thompson A, Banwell B, Barkhof F, Carroll W, Coetzee T, Comi G, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol.* 2018;17:162-73.
27. Ponsonby A, Lucas R, van der Mei I, Dear K, Valery P, Pender M, et al. Offspring number, pregnancy, and risk of a first clinical demyelinating event: the AusImmune Study. *Neurology.* 2012;78:867-74.
28. Hedstrom A, Hillert J, Olsson T, Alfredsson L. Reverse causality behind the association between reproductive history and MS. *Mult Scler.* 2014;20:406-11.
29. Magyari M. Role of socio-economic and reproductive factors in the risk of multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand.* 2015;132:20-3.
30. Lebrun C, Le Page E, Kantarci O, Siva A, Pelletier D, Okuda D, et al. Impact of pregnancy on conversion to clinically isolated syndrome in a radiologically isolated syndrome cohort. *Mult Scler.* 2012;18:1297-302.
31. Hutchinson M. Multiparity in women with multiple sclerosis causes less long-term disability: commentary. *Mult Scler.* 2014;20:1437-8.
32. Tsui A, Lee M. Multiple sclerosis and pregnancy. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2011;23:435-9.
33. Masera S, Cavalla P, Prosperini L, Mattioda A, Mancinelli C, Superti G, et al. Parity is associated with a longer time to reach irreversible disability milestones in women with multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2015;21:1291-7.
34. McCombe PA, Callaway LK. Multiparity in women with multiple sclerosis causes less long-term disability: no. *Mult Scler.* 2014;20:1435-6.
35. Benoit A, Durand-Dubief F, Amato M, Portaccio E, Casey R, Roggerone S, et al. History of multiple sclerosis in 2 successive pregnancies: a French and Italian cohort. *Neurology.* 2016;87:1360-7.
36. Comi G. Early treatment. *Neurol Sci.* 2006;27:S8-12.
37. Portaccio E, Ghezzi A, Hakiki B, Martinelli V, Moiola L, Patti F, et al. Breastfeeding is not related to postpartum relapses in multiple sclerosis. *Neurology.* 2011;77:145-50.
38. Hughes S, Spelman T, Gray O, Boz C, Trojano M, Lugaresi A, et al. Predictors and dynamics of postpartum relapses in women with multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2014;20:739-46.
39. Portaccio E, Ghezzi A, Hakiki B, Sturchio A, Martinelli V, Moiola L, et al. Postpartum relapses increase the risk of disability progression in multiple sclerosis: the role of disease modifying drugs. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2014;85:845-50.
40. Fragoso Y, Boggild M, Macias-Islas M, Carra A, Schaerer K, Aguayo A, et al. The effects of long-term exposure to disease-modifying drugs during pregnancy in multiple sclerosis. *Clin Neurol Neurosurg.* 2013;115:154-9.
41. Gava G, Bartolomei I, Costantino A, Berra M, Venturoli S, Salvi F, et al. Long-term influence of combined oral contraceptive use on the clinical course of relapsing-remitting multiple sclerosis. *Fertil Steril.* 2014;102:116-22.
42. Sena A, Couderc R, Vasconcelos J, Ferret-Sena V, Pedrosa R. Oral contraceptive use and clinical outcomes in patients with multiple sclerosis. *J Neurol Sci.* 2012;317:47-51.
43. Alonso A, Jick S, Olek M, Ascherio A, Jick H, Hernan M. Recent use of oral contraceptives and the risk of multiple sclerosis. *Arch Neurol.* 2005;62:1362-5.
44. Hernan M, Hohol M, Olek M, Spiegelman D, Ascherio A. Oral contraceptives and the incidence of multiple sclerosis. *Neurology.* 2000;55:848-54.
45. Hellwig K, Chen L, Stanczyk F, Langer-Gould A. Oral contraceptives and multiple sclerosis/clinically isolated syndrome susceptibility. *PLoS One.* 2016;11:e0149094.
46. Kingwell E, Marriott J, Jette N, Pringsheim T, Makhani N, Morrow S, et al. Incidence and prevalence of multiple sclerosis in Europe: a systematic review. *BMC Neurol.* 2013;13:128.
47. Hellwig K, Correale J. Artificial reproductive techniques in multiple sclerosis. *Clin Immunol.* 2013;149:219-24.
48. Correale J, Farez M, Ysraelit M. Increase in multiple sclerosis activity after assisted reproduction technology. *Ann Neurol.* 2012;72:682-94.
49. Laplaud D, Leray E, Barriere P, Wiertlewski S, Moreau T. Increase in multiple sclerosis relapse rate following in vitro fertilization. *Neurology.* 2006;66:1280-1.
50. Hellwig K, Schimrigk S, Beste C, Muller T, Gold R. Increase in relapse rate during assisted reproduction technique in patients with multiple sclerosis. *Eur Neurol.* 2009;61:65-8.
51. Michel L, Foucher Y, Vukusic S, Confavreux C, de Seze J, Brassat D, et al. Increased risk of multiple sclerosis relapse after in vitro fertilisation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2012;83:796-802.
52. Frohman T, Beh S, Kildebeck E, Narayan R, Treadaway K, Frohman E. Neurotherapeutic strategies for multiple sclerosis. *Neurol Clin.* 2016;34:483-523.
53. Bove RM, Klein JP. Neuroradiology in women of childbearing age. *Continuum.* 2014;20:23-41.
54. Vukusic S, Marignier R. Multiple sclerosis and pregnancy in the 'treatment era'. *Nat Rev Neurol.* 2015;11:280-9.
55. Salminen H, Leggett H, Boggild M. Glatiramer acetate exposure in pregnancy: preliminary safety and birth outcomes. *J Neurol.* 2010;257:2020-3.
56. Cree BA. Update on reproductive safety of current and emerging disease-modifying therapies for multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2013;19:835-43.
57. Houtchens M, Kolb C. Multiple sclerosis and pregnancy: therapeutic considerations. *J Neurol.* 2013;260:1202-14.
58. Friend S, Richman S, Bloomgren G, Cristiano LM, Wenten M. Evaluation of pregnancy outcomes from the Tysabri(R) (natalizumab) pregnancy exposure registry: a global, observational, follow-up study. *BMC Neurol.* 2016;16:150.
59. Haghighi A, Langer-Gould A, Rellensmann G, Schneider H, Tenenbaum T, Elias-Hamp B, et al. Natalizumab use during the third trimester of pregnancy. *JAMA Neurol.* 2014;71:891-5.
60. Landi D, Portaccio E, Bovis F, Annovazzi P, Brescia Morra V, Bucello S, et al. Continuation of natalizumab versus interruption is associated with lower risk of relapses during pregnancy and postpartum in women with MS. ECTRIMS 2019. Stockholm: European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis; 2019.
61. Martinelli V, Colombo B, Dalla Costa G, Dalla Libera D, Moiola L, Falini A, et al. Recurrent disease-activity rebound in a patient with multiple sclerosis after natalizumab discontinuations for pregnancy planning. *Mult Scler.* 2016;22:1506-8.
62. Vukusic S, Durand-Dubief F, Benoit A, Marignier R, Frangoulis B, Confavreux C. Natalizumab for the prevention of post-partum relapses in women with multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2015;21:953-5.
63. Mueller BA, Zhang J, Critchlow CW. Birth outcomes and need for hospitalization after delivery among women with multiple sclerosis. *Am J Obstet Gynecol.* 2002;186:446-52.
64. Jalkanen A, Alanen A, Airas L, Finnish Multiple Sclerosis Pregnancy Study Group. Pregnancy outcome in women with multiple sclerosis: results from a prospective nationwide study in Finland. *Mult Scler.* 2010;16:950-5.
65. Finkelsztein A, Brooks J, Paschoal F Jr, Fragoso Y. 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.
66. Confavreux C, Hutchinson M, Hours MM, Cortinovis-Tourniaire P, Moreau T. Rate of pregnancy-related relapse in multiple sclerosis. Pregnancy in multiple sclerosis group. *N Engl J Med.* 1998;339:285-91.
67. Pasto L, Portaccio E, Ghezzi A, Hakiki B, Giannini M, Razzolini L, et al. Epidural analgesia and cesarean delivery in multiple sclerosis postpartum relapses: the Italian cohort study. *BMC Neurol.* 2012;12:165.
68. Vukusic S, Ionescu I, El-Etr M, Schumacher M, Baulieu E, Cornu C, et al. The prevention of post-partum relapses with progestin and estradiol in multiple sclerosis (POPARTMUS) trial: rationale, objectives and state of advancement. *J Neurol Sci.* 2009;286:114-8.
69. Binns C, Lee M, Low W. The long-term public health benefits of breastfeeding. *Asia Pac J Public Health.* 2016;28:7-14.
70. Ip S, Chung M, Raman G, Trikalinos T, Lau J. A summary of the Agency for Healthcare Research and Quality's evidence report on breastfeeding in developed countries. *Breastfeed Med.* 2009;4:S17-30.
71. Langer-Gould A, Beaber BE. Effects of pregnancy and breastfeeding on the multiple sclerosis disease course. *Clin Immunol.* 2013;149:244-50.
72. Pakpoor J, Disanto G, Lacey M, Hellwig K, Giovannoni G, Ramagopalan SV. Breastfeeding and multiple sclerosis relapses: a meta-analysis. *J Neurol.* 2012;259:2246-8.
73. Association for Promotion of and cultural and scientific Research into Breastfeeding - Lactancia. Interferon Beta-1b. (consultado 2018 nov 18). Disponível em: <http://www.e-lactancia.org/breastfeeding/interferon-beta-1b/product/>.
74. de Seze J, Chapelotte M, Delalande S, Ferriby D, Stojkovic T, Vermersch P. Intravenous corticosteroids in the postpartum period for reduction of acute exacerbations in multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2004;10:596-7.
75. Achiron A, Kishner I, Dolev M, Stern Y, Dulitzky M, Schiff E, et al. Effect of intravenous immunoglobulin treatment on pregnancy and postpartum-related relapses in multiple sclerosis. *J Neurol.* 2004;251:1133-7.
76. Haas J, Hommes O. A dose comparison study of IVIG in postpartum relapsing-remitting multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2007;13:900-8.
77. Fazekas F, Lublin F, Li D, Freedman M, Hartung H, Rieckmann P, et al. Intravenous immunoglobulin in relapsing-remitting multiple sclerosis: a dose-finding trial. *Neurology.* 2008;71:265-71.
78. Dudsek A, Zettl UK. Intravenous immunoglobulins as therapeutic

- option in the treatment of multiple sclerosis. J Neurol. 2006;253:V50-8.
79. Fazekas F, Strasser-Fuchs S, Hommes O. Intravenous immunoglobulin in MS: promise or failure? J Neurol Sci. 2007;259:61-6.
80. Sorensen PS. Treatment of multiple sclerosis with intravenous immunoglobulin: review of clinical trials. Neurol Sci. 2003;24:S227-30.
81. Sicotte N, Liva S, Klutch R, Pfeiffer P, Bouvier S, Odesa S, et al. Treatment of multiple sclerosis with the pregnancy hormone estriol. Ann Neurol. 2002;52:421-8.