

Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Faculdade de Farmácia

Disciplina de Trabalho de Conclusão de Curso de Farmácia

**Uso de medicamentos modificadores do curso da doença sintéticos em gestantes com
artrite reumatoide: riscos para o feto e recém-nascido**

Andressa Lovato Tadiotto

Porto Alegre, novembro de 2013.

Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Faculdade de Farmácia

Disciplina de Trabalho de Conclusão de Curso de Farmácia

**Uso de medicamentos modificadores do curso da doença sintéticos em gestantes com
artrite reumatoide: riscos para o feto e recém-nascido**

Andressa Lovato Tadiotto

Trabalho de Conclusão de Curso de Farmácia

Prof^a. Dr^a. Isabela Heineck

Orientadora

Porto Alegre, novembro de 2013.

AGRADECIMENTOS

Dedico esta conquista a minha família, de modo especial aos meus pais, Rovani e Eliane. Muito obrigada pelo incentivo, confiança e por não medirem esforços para que eu chegasse até aqui.

A minha irmã Larissa, pela amizade, incentivo e inspiração para realização deste trabalho.

Ao meu namorado e amigo Thiago, por todo amor, compreensão e ajuda. Sem você esse caminho teria sido muito mais difícil.

A minha companheira de jornada e futura colega de profissão, Dayane, pela amizade e apoio em todos os momentos.

A minha orientadora, Profa. Dr^a. Isabela Heineck, pela importante contribuição na construção deste trabalho.

A revisão a seguir foi elaborada segundo as normas da Revista Brasileira de Reumatologia, apresentadas no anexo 1.

Uso de medicamentos modificadores do curso da doença sintéticos em gestantes com artrite reumatoide: riscos para o feto e recém-nascido

Título resumido:

Medicamentos modificadores do curso da doença sintéticos na gestação

Andressa Lovato Tadiotto¹, Isabela Heineck²

¹Estudante de Farmácia, Faculdade de Farmácia - Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, RS, Brasil, e-mail: atadiotto@hcpa.ufrgs.br

²Doutora em Ciências Farmacêuticas, Faculdade de Farmácia - Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, RS, Brasil

As autoras declaram não haver conflitos de interesse no manuscrito.

RESUMO

Artrite reumatoide é uma doença autoimune caracterizada por inflamação crônica e progressiva deterioração articular. Apresenta prevalência mundial de cerca de 1% com predomínio no gênero feminino, na faixa etária dos 30 aos 50 anos. O objetivo deste trabalho foi realizar uma revisão da literatura sobre a segurança e os riscos do uso de medicamentos modificadores do curso da doença sintéticos, que são considerados como primeira linha no tratamento da artrite reumatoide, durante a gravidez. Para obtenção dos resultados foram selecionados estudos de coorte, estudos de caso-controle, ensaios clínicos e metanálises a partir da base de dados PubMed e também foram consultadas referências terciárias especializadas no tema. Os resultados encontrados indicam que metotrexato é contraindicado na gravidez e seu uso deve ser interrompido um a três meses antes da concepção. Risco aumentado de prematuridade e baixo peso ao nascer foram associados ao uso de azatioprina e ciclosporina durante a gestação. Esses desfechos adversos podem estar relacionados com a gravidade da doença materna uma vez que a presença de sintomas extra-articulares indica um pior prognóstico da doença. Gravidez deve ser evitada em pacientes que fazem uso de leflunomida até que níveis plasmáticos seguros sejam alcançados (<0,02 mg/L), para isso deve-se utilizar um processo de eliminação do fármaco do organismo. Sulfassalazina e hidroxicloroquina não foram relacionadas com aumento significativo de malformações congênitas e outras complicações neonatais indicando que poderiam ser alternativas terapêuticas seguras.

PALAVRAS-CHAVE: artrite reumatoide, medicamentos modificadores do curso da doença sintéticos, gravidez.

ABSTRACT

Rheumatoid arthritis is an autoimmune disease characterized by chronic inflammation and progressive joint deterioration. It presents worldwide prevalence of about 1%, with predominance in females ranging in age from 30 to 50 years. This paper aims at carrying out a literature review regarding the safety and risks of the usage of synthetic disease-modifying drugs, which are considered first-line in the treatment of rheumatoid arthritis, during pregnancy. In order to obtain these results, cohort studies, case-control studies, clinical trials and meta-analyses from the PubMed database were selected, and tertiary references specialized in the subject were also consulted. The results indicate that methotrexate is contraindicated in pregnancy and its use should be discontinued one to three months before conception. Increased risk of prematurity and low birth weight were associated with the use of azathioprine and cyclosporine during pregnancy. These adverse outcomes may be related to the severity of the maternal disease, since the presence of extra-articular symptoms indicate a worse prognosis. Pregnancy should be avoided in patients taking leflunomide until safe plasma levels are achieved (<0.02 mg/L), thus some elimination process should be carried out to eliminate the drug from the body. Sulfasalazine and hydroxychloroquine were not associated with significant increase of congenital malformations and other neonatal complications, which indicates they could be used as safe alternative therapies.

KEYWORDS: rheumatoid arthritis, synthetic disease-modifying drugs, pregnancy.

INTRODUÇÃO

Artrite reumatoide (AR) é uma doença autoimune caracterizada por inflamação crônica e progressiva deterioração articular que leva a deformidade e destruição das articulações devido à erosão da cartilagem e osso, apresentando-se de forma simétrica.^{1,2} Dentre as manifestações clínicas estão dor, edema e rigidez matinal, sendo comum o envolvimento das mãos e pés.³ O aparecimento de sintomas extra-articulares está relacionado com maior gravidade e morbidade.¹ Sua etiologia é desconhecida, mas presume-se que fatores genéticos, hormonais, ambientais e infecciosos podem contribuir para o desenvolvimento da doença.⁴ As citocinas inflamatórias primárias, interleucina (IL)-1 e o fator de necrose tumoral (TNF)- α têm um papel importante na patogênese, estando envolvidos no processo inflamatório e no dano articular.⁵

Apresenta prevalência mundial de cerca de 1% com predomínio no gênero feminino, na faixa etária dos 30 aos 50 anos.^{3,4} Por apresentar caráter crônico e destrutivo pode levar a perda da capacidade laboral e da qualidade de vida, sendo importante o diagnóstico na fase inicial da doença para rápida instituição do tratamento.^{1,3}

Existem disponíveis cinco classes de medicamentos com benefício para pacientes com AR: analgésicos, anti-inflamatórios não esteroides (AINEs), corticoides, medicamentos modificadores do curso da doença (MMCD) sintéticos e biológicos.

O termo MMCD engloba um grupo heterogêneo de agentes com estruturas químicas não relacionadas e diferentes mecanismos de ação. MMCD sintéticos são considerados como primeira linha no tratamento da AR. Metotrexato (MTX) é o medicamento de escolha, devendo ser prescrito em monoterapia no início do tratamento. Analgésicos, AINEs e corticoides podem ser utilizados enquanto se aguarda o efeito máximo dos MMCD.

Monoterapia com sulfassalazina (SSZ) ou combinações de MMCD devem ser considerados em casos de intolerância ao MTX ou na ausência de resposta clínica em pelo menos quatro a seis semanas de tratamento. As combinações mais utilizadas são MTX com hidroxicloroquina (HCQ) ou SSZ e associação tripla (MTX + SSZ + HCQ). HCQ em monoterapia está indicada para pacientes com doença leve a moderada por ser considerada menos potente que os demais MMCD. Leflunomida (LEF) deve ser considerada após falência de terapia com MTX em monoterapia ou associado à SSZ/HCQ, podendo ser utilizada em monoterapia ou combinação com MTX. Imunossupressores como azatioprina (AZA) e ciclosporina são indicados para tratamento de sintomas extra-articulares. Em função dos efeitos adversos desfavoráveis, sais de ouro e penicilamina são usados com menor frequência.^{1,3,6,7}

A segunda linha de tratamento consiste em MMCD biológicos e deve ser instituído após falha de pelo menos dois esquemas de primeira linha, incluindo MTX. Agentes anti-TNF como adalimumabe, certolizumabe, etanercepte, golimumabe e infliximabe são a primeira opção no Brasil e devem ser administrados preferencialmente em associação com MMCD sintético.^{1,3,6,7}

Como terceira linha pode-se substituir um agente biológico anti-TNF por outro da mesma classe ou administração de abatacepte, rituximabe e tocilizumabe após falha terapêutica ou presença de reações adversas importantes. Também devem ser administrados preferencialmente em associação com MMCD sintético.^{1,3,6,7} A figura 1 sintetiza a estratégia de tratamento medicamentoso para a AR.

O tratamento de doenças crônicas durante a gravidez constitui um problema, uma vez que o uso de medicamentos comumente não pode ser evitado. Fármacos devem ser prescritos somente se os benefícios esperados para a mãe forem maiores que os riscos potenciais ao feto,

devendo-se dar preferência àqueles com maior experiência clínica e com mais informações disponíveis na literatura.⁸

Para orientar na escolha dos medicamentos mais seguros na gravidez existem sistemas de classificação de medicamentos segundo o risco para gestação. Uma das classificações mais conhecidas é a utilizada pela *Food and Drug Administration* (FDA) onde o risco gestacional é expresso pelas letras A, B, C, D e X, sendo A para medicamentos considerados seguros durante a gravidez e X, para medicamentos contraindicados na gravidez devido à comprovada teratogenicidade.⁸ De acordo com essa classificação, um medicamento é considerado seguro somente com a presença de estudos controlados em mulheres. Apresenta limitações como conter categorias ambíguas e de difícil de interpretação e aplicação na prática clínica.

Além da classificação da FDA, existe a classificação australiana *Australian Drug Evaluation Committee* (ADEC), onde os medicamentos são classificados em A, B1, B2, B3, C, D e X. Essa classificação baseia-se na frequência de uso dos medicamentos para avaliação da sua segurança.⁸

Estima-se que cerca de 15% de todas as gestações reconhecidas terminem em aborto e no caso de mulheres com AR este número é ainda maior, 15 – 25%. Em relação a malformações congênitas, 2 - 4% de todos os recém-nascidos vivos apresentam algum defeito congênito.^{8,30} Quanto ao efeito da gestação sobre a AR, 50 a 80% das pacientes apresentam diminuição da atividade da doença geralmente no primeiro trimestre de gravidez e frequentemente ocorre recidiva da doença no período pós-parto.^{9,10}

Este trabalho tem como objetivo realizar uma revisão na literatura sobre a segurança e os riscos da utilização de MMCD sintéticos na gestação.

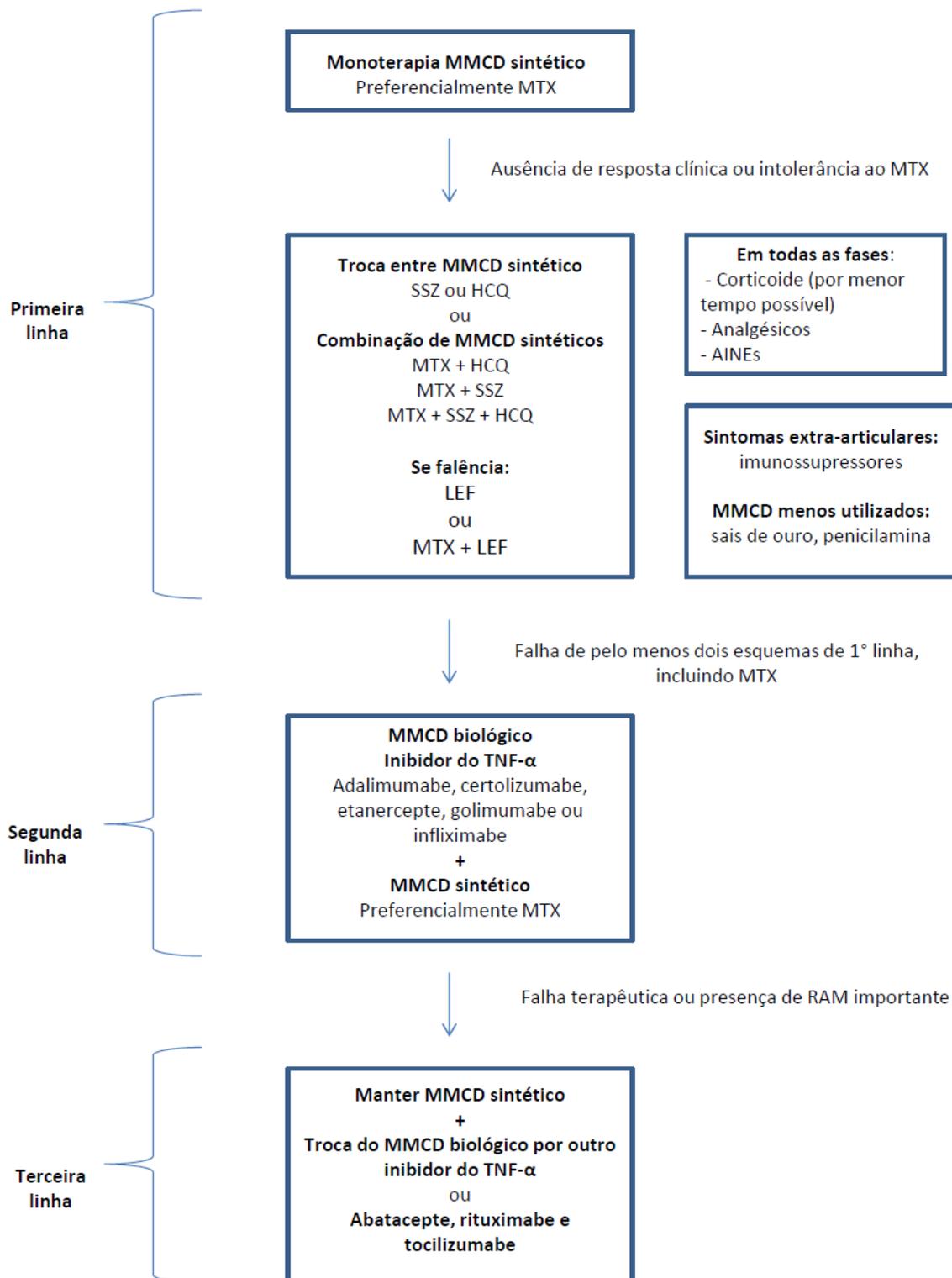


Figura 1 – Fluxograma de tratamento medicamentoso da AR (adaptado de Mota et al, 2013).

METODOLOGIA

Estratégia de busca

Para realização deste trabalho foi utilizada como ferramenta de busca a base de dados PubMed. Foram pesquisadas as palavras-chave: methotrexate, sulfasalazine, hydroxychloroquine, leflunomide, azathioprine e cyclosporine combinadas com pregnancy em uma busca sem limite de data, por artigos no formato estudo de coorte, estudo caso-controle, ensaio clínico e metanálise, que avaliavam o efeito da exposição a medicamentos antirreumáticos sobre o feto em gestantes com AR, publicados nos idiomas inglês, português e espanhol. Também foram consultadas referências terciárias especializadas no tema.^{11,12,13,14,15}

Seleção dos artigos

Foram selecionados estudos publicados até setembro de 2013. Devido à escassez de estudos avaliando o uso de MMCD em gestantes com AR, foram incluídos nesta revisão estudos com gestantes com outras patologias.

RESULTADOS

A partir da busca no PubMed foi encontrado um total de 3689 artigos, dos quais 79 foram pré-selecionados a partir de leitura do título e resumo. Destes, foram excluídos artigos não relacionados ao tema, com ausência de grupo controle e com acesso limitado, restando 15 artigos para análise, sendo 10 estudos de coorte, 1 estudo de caso-controle, 1 ensaio clínico e 3 metanálises. A tabela 1 apresenta os resultados dos estudos analisados.

Os principais eventos adversos investigados em relação ao desfecho da gravidez foram presença de anomalia congênita, natimortos (óbito fetal após 20 semanas de gestação), mortalidade perinatal (número de natimortos e óbitos durante a primeira semana de vida), aborto espontâneo (perda fetal antes da 20ª semana de gestação), prematuridade (nascimento com menos de 37 semanas de gestação), prematuridade extrema (idade gestacional entre 20 e 27,9 semanas), baixo peso ao nascer (inferior a 2500 g) e pequeno para idade gestacional (peso ao nascer abaixo do percentil 10 para a idade gestacional).

Tabela 1: Síntese dos artigos analisados neste trabalho.

| AUTOR/ANO | TIPO DE ESTUDO | TAMANHO | DOSE | PERÍODO GESTACIONAL | DESFECHO |
|------------------------------------|----------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| METOTREXATO | | | | | |
| Svirsky et al (2009) ¹⁶ | Coorte | Total: 125 | 50 mg/m ² IM | <p><u>Grupo 1:</u> ≤ 6 meses após MTX (n= 45)</p> <p><u>Grupo 2:</u> >6 meses após MTX (n= 80)</p> | Grupo 1 e 2, respectivamente: aborto (17,4% e 22,4%), malformação ^s (2,2% e 1,2%), prematuridade (8,3% e 9,5%), pequeno para idade gestacional (2,2% e 6,2%) e baixo peso ao nascer (17,1% e 19,4%). O OR para malformações e outros eventos adversos na gravidez foi de 1,003 (IC 95% 0,98 – 1,02). |
| SULFASSALAZINA | | | | | |
| Norgard et al (2001) ¹⁷ | Caso-controle | <p>22685 casos de malformações (0,07% mães expostas a SSZ)</p> <p>38151 controles saudáveis (0,07% mães expostas a SSZ)</p> | 4 – 8 g/dia | <p>1° trimestre</p> <p>2 – 3° trimestre</p> <p>Durante toda gravidez</p> | Maior prevalência de anomalias congênicas** em crianças expostas durante o segundo e terceiro trimestre (OR = 1,6 IC 95% 0,7 - 3,3). OR ajustado para uso de outros medicamentos, idade e doença materna. |
| Rahimi et al (2008) ¹⁸ | Metanálise | 7 estudos selecionados totalizando 2200 mulheres grávidas: 642 tratadas com 5-ASA* e 1558 não tratadas. | NA | NA | Grupo 5-ASA e grupo sem medicamento, respectivamente: anomalias congênicas ⁺⁺ (6,7% e 5,2%, OR = 1,16 IC 95% 0,76–1,77), natimorto (5,3% e 2,5%, OR = 2,38 IC 95% 0,65–8,72), aborto espontâneo (6,5% e 5,6%, OR = 1,14 IC 95% 0,65–2,01), prematuridade (6,6% e 4,8%, OR = 1,35 IC 95% 0,85–2,13) e baixo peso ao nascer (2,9% e 3,6%, OR = 0,93 IC 95% 0,46–1,85). |

HIDROXICLOROQUINA

| | | | | | |
|------------------------------------------------|----------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|-------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Levy et al (2001) ¹⁹ | Ensaio clínico randomizado | Grupo HCQ: n = 10 Grupo Placebo: n= 10 | NA | Durante toda a gravidez | Melhores resultados no grupo HCQ. Idade gestacional no nascimento e maior pontuação na Escala de Apgar, porém sem significância estatística. Não houve diferença entre os grupos em relação ao peso, altura, desenvolvimento cognitivo, exame auditivo e oftálmico. Ausência de teratogenicidade. |
| Costedoat-Chalumeau et al (2003) ²⁰ | Coorte | Grupo HCQ: 90 mulheres (133 gravidezes) Grupo não exposto: 53 mulheres (70 gravidezes) | 200 – 400 mg/dia VO | 6 meses antes da concepção e durante a gravidez | Grupo HCQ e não exposto, respectivamente: nascidos vivos (88% e 84,3%, P = 0,46), nascimentos a termo (72% e 67%, P = 0,21), prematuridade (28% e 17%, P = 0,12), abortos espontâneos (11,3% e 10%, P = 0,78), morte fetal (0,8% e 2,9%, P = 0,27) e malformações ^{SS} (2,26% e 5,7%). Não houve alterações visuais, auditivas, cardíacas e cognitivas nos dois grupos. |
| Clowse et al (2006) ²¹ | Coorte | Grupo não exposto a HCQ: n = 163 grávidas Grupo HCQ: n = 56 Grupo que interrompeu o tratamento: n = 38 | NA | 1° trimestre e durante toda a gestação | Grupo não exposto, grupo HCQ e grupo que interrompeu o tratamento, respectivamente: aborto espontâneo: (4%, 13% e 11%, P = 0,24), natimorto (8%, 6% e 9%, P = 0,85), prematuridade extrema (10%, 12% e 6%, P = 0,83), prematuridade (31%, 27% e 47%, P = 0,87) nascimento a termo (59%, 61% e 47%, P = 0,98) e pequeno para idade gestacional (20%, 24% e 23%, P = 0,93). Anomalias congênicas: grupo exposto a HCQ ^{SS} (3,8%) e não exposto (6,75%). Não houve alterações visuais ou auditivas nos 3 grupos. |
| Sperber et al (2009) ²² | Metanálise | 4 estudos selecionados totalizando 294 mulheres grávidas tratadas com HCQ | NA | NA | Malformações congênicas: OR = 0,66 (IC 95% 0,25 – 1,75) Nascidos vivos: OR = 1,10 (IC 95% 0,61 – 1,99) Aborto espontâneo: OR = 0,92 (IC 95% 0,49 - 1,72) Morte fetal: OR = 0,94 (IC 95% 0,14 - 6,54) Prematuridade: OR = 1,08 (IC 95% 0,74 - 1,57) |

AZATIOPRINA

| | | | | | |
|------------------------------------------|--------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Francella et al (2003) ²³ | Coorte | Grupo 6-MP ⁺ A, B1 e B2 (n = 160) Grupo C: não exposto (n = 165) | Dose média de 70 mg/dia | A: parou antes da concepção B1: durante a concepção B2: durante a gravidez C: sem exposição | Não houve diferença entre o grupo 6-MP e o controle (grupo C) em relação a abortos espontâneos e eletivos (por presença de anomalias), malformações congênicas ⁺⁺⁺ , neoplasias e desenvolvimento de infecções (RR = 0,85 IC 95% 0,47-1,55). Dados ajustados para mãe como progenitor exposto (RR = 0,65 IC 95% 0,37-1,12) e idade materna (RR = 0,99 IC 95% 0,93 -1,05). Não houve diferença entre os grupos A, B1 e B2 (dados não apresentados). |
| Norgard et al (2003) ²⁴ | Coorte | Grupo AZA/6-MP ⁺ (n = 10) Grupo não exposto 1: (n = 19418) Grupo não exposto 2: com a doença (n = 30) | NA | 30 dias antes da concepção e 1º trimestre ou durante toda a gravidez | Grupo exposto a AZA/6-MP e grupo não exposto 1, respectivamente: prematuridade (30% e 5,5%, OR = 6,6 IC 95% 1,7- 25,9), baixo peso ao nascer (30% e 4,4%, OR= 3,8 IC 95% 0,4 - 33,3), malformações ^{ssss} (22,2% e 3,7%, OR= 6,7 IC 95% 1,4 - 32,4), mortalidade perinatal (10% e 0,6%, OR= 20,0 IC 95% 2,5 -161,4). Grupo exposto a AZA/6-MP e grupo não exposto 2, respectivamente: prematuridade (30% e 20%, OR = 2,8 IC 95% 0,4 - 19,4), baixo peso ao nascer (30% e 20%, OR= 2,3 IC 95% 0,4 - 13,6), malformações (22% e 3,3 %, OR= 7,7 IC 95% 0,6 - 102,1) e mortalidade perinatal (10% e 3,3%, OR= 3,2 IC 95% 0,2 - 56,9). OR ajustado para idade materna, paridade e tabagismo. |
| Langagergaard et al (2006) ²⁵ | Coorte | Grupo AZA (n = 65) Grupo não exposto 1 (n = 1274) Grupo não exposto 2: com a doença (n = 174) | NA | 30 dias antes da concepção e 1º trimestre ou durante toda a gravidez | Grupo exposto a AZA e grupo não exposto 1, respectivamente: prematuridade (26,2% e 4,6%, RR = 5,6 IC 95% 3,5 - 9,1), baixo peso ao nascer (4,2% e 1,4%, RR = 3,0 IC 95% 0,7- 12,4), malformações ⁺⁺⁺ (9,4% e 3,9%, RR= 2,3 IC 95% 1,0 - 5,2). Grupo exposto a AZA e grupo não exposto 2, respectivamente: prematuridade (26,2% e 14,4%, RR = 1,9 IC 95% 1,1 - 3,3), baixo peso ao nascer (4,2% e 2,7%, RR = 1,7 IC 95% 0,3- 8,7) e malformações (9,4% e 8,6%, RR= 1,1 IC 95% 0,5 - 2,9). RR ajustado para idade materna. |
| Goldstein et al (2007) ²⁶ | Coorte | Grupo AZA (n = 189) Grupo não exposto (n = 230) | 50 – 100 mg/dia | Durante 1º trimestre (98%) e durante toda a gestação (68%) | Grupo AZA e grupo não exposto, respectivamente: nascidos vivos (90,4% e 87%, OR = 1,41 IC 95% 0,75 - 2,65), natimorto (1,7% e 0,4%, OR = 3,95 IC 95% 0,40 - 38,3), prematuridade (21,4% e 5,2% , OR = 4,09 IC 95% 2,0 - 8,06), baixo peso ao nascer (23% e 6,0%, OR = 3,81 IC 95% 2,0 - 7,2) e malformações ⁺⁺⁺⁺ (3,5% e 3,0%, OR = 1,7 IC 95% 0,37 - 3,69). |
| Shim, <i>et al</i> (2011) ²⁷ | Coorte | Grupo exposto AZA e 6-MP (n = 19) Grupo controle (n = 74) | 50 – 200 mg/dia | Durante toda a gestação | Grupo exposto e controle, respectivamente: prematuridade (26,3% e 13,5%, OR = 2,28 IC 95% 0,67 - 7,73), baixo peso ao nascer (sem registro de casos, OR = 1,00 IC 95% 0,99 - 1,01), necessidade de admissão em UTI (5,3% e 5,4%, OR = 0,97 IC 95% 0,10 - 9,23), anomalias congênicas ^{ssss} (5,3% e 1,4%, OR = 4,05 IC 95% 0,24 - 67,99). |

CICLOSPORINA

| | | | | | |
|-----------------------------------|------------|--------------------------------------------------|----|--------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Bar Oz et al (2001) ²⁸ | Metanálise | 15 estudos selecionados | NA | 1º trimestre | Malformações (n = 410): OR = 3,83 (IC 95% 0,75 - 19,6) Prematuridade (n = 379): OR = 1,52 (IC 95% 1,00 - 2,32) Baixo peso ao nascer (n = 314): OR = 1,60 (IC 95% 0,95 - 2,44) |
| Nulman et al (2010) ²⁹ | Coorte | 39 crianças expostas 38 crianças não expostas | NA | NA | Crianças expostas e não expostas, respectivamente: Prematuridade e baixo peso ao nascer: 33,3% e 0,5% (P < 0,001). Complicações neonatais e admissões em UTI neonatal: 25,6% e 5,26% (P= 0,014) Defeitos congênicos: 5,26% e 7,89% (P = 0,62). |

LEFLUNOMIDA

| | | | | | |
|-------------------------------------|--------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|--------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Chambers et al (2010) ³⁰ | Coorte | Grupo LEF: n = 64 (95,3% tratadas com colestiramina) Grupo sem exposição com AR: n = 108 Grupo sem exposição saudável: n = 78 | NA | 1º trimestre | Resultados para o grupo LEF, grupo sem exposição com AR e grupo sem exposição saudável, respectivamente: nascidos vivos (87,5%, 88% e 92,3%), aborto espontâneo (7,8%, 7,4% e 3,9%), natimorto (0, 0,9% e 0), prematuridade (35,7%, 24,5% e 6,9%), nascimentos a termo (59%, 61% e 47%), pequenos para idade gestacional (20%, 24% e 23%). Peso, tamanho ao nascer, idade gestacional no parto e prematuridade diferiu entre os grupos (P ≤ 0,04). Após comparação entre o grupo LEF e grupo sem exposição com AR, apenas idade gestacional (P < 0,01) e peso ao nascer foram diferentes (P = 0,02). Após ajuste para idade, etnia, nível socioeconômico, uso de prednisona, tabaco e pré-eclâmpsia, a exposição à LEF não era mais um preditor significativo da idade gestacional (P = 0,17) e de peso ao nascer (P = 0,68). Anomalias congênicas ^{*****} : 5,4%, 4,2% e 4,2% (P = 0,13) ≥ 3 anomalias menores: 47,1%, 32,2% e 29,2% (P = 0,10) |
|-------------------------------------|--------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|--------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

OR = odds ratio; RR = risco relativo; NA = não apresentado; *5-ASA = SSZ dá origem ao ácido 5-aminossalicílico (5-ASA); *6-MP = metabólito ativo da AZA (6-mercaptopurina)

§Pé torto congênito; **Lábio leporino, pé torto e múltiplas malformações; **Hipospadia, hérnia umbilical, polidactilia, malformação do quadril, descoloração da pele e veias varicosas nas pálpebras, laringotraqueomalácia, hidrocele bilateral, covinha sacral, afacia, atresia do ducto lacrimal, paralisia cerebral, síndrome de Marcus Gunn, plagiocefalia, malformações do crânio e face, *pectus excavatum*, persistência do canal arterial, macrocefalia e atresia coanal; §§Hipospadia, cranioestenose e malformação cardíaca; ***Fissura de lábio e palato ***Arco aórtico duplo, estenose pilórica, anomalia cromossômica (abortado), meningomielocelo (abortado), hidrocefalia; §§§Afacia e malformações múltiplas; ****Estenose de válvula pulmonar, hidronefrose congênita, cisto no ducto colédoco, encefalocele occipital, malformação no músculo esternocleidomastóideo e face assimétrica; ****Hidrocefalia, lábio leporino, manchas vinho do porto e hipospadia; §§§§Cardiopatía congênita; ****Disrafismo vertebral, obstrução da junção uretero- pélvica e microcefalia.

DISCUSSÃO

Metotrexato

A presente revisão encontrou apenas o estudo de Svirsky et al (2009) e este sugere que a ocorrência de gravidez em menos de seis meses após tratamento com MTX é relativamente segura, com OR para malformações e outros eventos adversos na gravidez de 1,003 (IC 95% 0,98 - 1,02). A malformação congênita encontrada no estudo não foi relacionada com síndrome aminopterina, síndrome característica do uso de MTX (descrita como presença de crânio em forma de trevo, baixa implantação de orelhas, olhos proeminentes, ponte nasal ampla, implantação alta do cabelo, mesomelia, hipodactilia, sindactilia, centros de ossificação ausentes e algumas anomalias do sistema nervoso central)³¹. O estudo apresenta como limitações o pequeno tamanho da amostra e a falta de avaliação do desenvolvimento motor e cognitivo dos recém-nascidos.

De acordo com as referências terciárias especializadas no tema, MTX é um medicamento contraindicado na gravidez, sendo classificado como fator de risco X (FDA) ou D (ADEC)¹². É utilizado clinicamente como abortivo e para terminação de gravidez ectópica e é de se esperar que a taxa de aborto seja maior entre as mulheres tratadas no início da gravidez.¹⁵ A partir de relatos de casos verificou-se que o período de exposição crítico é de 6 - 8 semanas após a concepção e a dose crítica é de 10 mg/semana ou mais. Exposição no 2º e 3º trimestre pode estar associada com toxicidade fetal e mortalidade.^{11,13,14,15} MTX deve ser interrompido um a três meses antes da concepção e deve-se considerar suplementação com ácido fólico.⁹

Sulfassalazina

Dois estudos abordando o uso de SSZ na gestação foram encontrados, um estudo caso-controle e uma metanálise.

No que diz respeito a anomalias congênitas, os estudos realizados por Norgard et al (2001) e Rahimi et al (2008) apresentaram valores de OR ajustados superiores a 1,00, porém com IC 95% dentro da faixa de proteção não mostrando associação significativa entre o uso de SSZ ou seu metabólito 5-ASA durante a gestação e anomalias congênitas.

A metanálise realizada por Rahimi et al (2008), avaliou outros desfechos adversos como aborto espontâneo, natimorto, prematuridade e baixo peso ao nascer. Todos esses desfechos, com exceção de baixo peso ao nascer, apresentaram valores de OR superiores a 1,00, com IC 95% dentro da faixa de proteção. Para baixo peso ao nascer o OR foi de 0,93 (IC 95% 0,46 - 1,85).

Estudos em humanos sugerem baixo risco fetal. É classificado como fator de risco B (FDA) ou A (ADEC)¹². Não foi observado aumento de toxicidade e defeitos congênitos quando administrada em mulheres grávidas. Existe risco de deslocamento de bilirrubina ligada à albumina pelas sulfonamidas, mas a frequência de icterícia neonatal grave não parece ser aumentada entre os bebês de mulheres tratadas com SSZ durante a gravidez. Por se tratar de um inibidor da enzima diidrofolato redutase, suplementação com ácido fólico reduz o risco de teratogenicidade.^{11,13,14,15}

Hidroxicloroquina

Para HCQ foram encontrados quatro estudos, dois estudos de coorte, um ensaio clínico controlado por placebo e uma metanálise.

No estudo de Levy et al (2001) não houve diferença entre os grupos HCQ e placebo em relação ao peso, altura, desenvolvimento cognitivo, exame auditivo e oftálmico (dados não apresentados) e ausência de teratogenicidade.

Costedoat-Chalumeau et al (2003) e Clowse et al (2006) avaliaram nascimento a termo, prematuridade, aborto espontâneo, morte fetal, alterações visuais, auditivas, cardíacas, cognitivas e anomalias congênitas em recém-nascidos de mulheres tratadas com HCQ antes da concepção e durante toda a gravidez e observaram que o uso de HCQ não foi responsável por desfechos adversos na gravidez ($P > 0,05$). As taxas de malformações encontradas nos estudos (2,26 e 3,8% respectivamente) foram equivalentes ao que seria de esperar da população em geral e não apresentaram um padrão específico.

A metanálise de Sperber et al (2009), na qual as chances de malformações congênitas, abortos espontâneos, morte fetal e prematuridade foram verificadas, indicou que não houve associação positiva entre o uso de HCQ durante a gestação com desfechos adversos na gravidez.

Os dados em humanos são limitados, porém há provável compatibilidade com a gestação. É classificado como fator de risco C (FDA)³¹ ou D (ADEC)¹². Em baixas doses não parece apresentar risco embrionário ou fetal. Não há relatos de retino e ototoxicidade. Uso de altas doses para tratamento de AR, lúpus eritematoso sistêmico e malária aguda aumenta o risco fetal, mas a magnitude desse aumento é desconhecida.^{11,13,15}

Azatioprina

Abordando a utilização de AZA na gestação, foram encontrados 5 estudos de coorte.

O estudo de Francella et al (2003) evidenciou que tratamento com 6-MP antes da concepção, no momento da concepção ou durante a gravidez foi seguro. A chance de gravidez com desfecho favorável foi de 0,85 (IC 95% 0,47 - 1,55) e quando a mãe foi o progenitor exposto houve redução, mas sem significância estatística (RR 0,65 IC 95% 0,37 - 1,12).

Risco de malformações congênitas foi verificado por Norgard et al (2003), Langagergaard et al (2006), Goldstein et al (2007) e Shim, et al (2011). Nos estudos de Norgard et al (2003) e Langagergaard et al (2006), após comparação com um grupo controle com a doença, o valor de OR foi de 7,7 (IC 95% 0,6 - 102,1) e RR de 1,1 (IC 95% 0,5 - 2,9), respectivamente, mostrando que não houve mais risco significativo. Goldstein et al (2007) e Shim, et al (2011) apresentaram valores de OR superiores a 1,00, porém com IC 95% dentro da faixa de proteção. Nenhum padrão recorrente de defeitos congênitos foi evidente nesses estudos.

No que diz respeito à prematuridade, Norgard et al (2003), Langagergaard et al (2006) e Goldstein et al (2007) evidenciaram associação positiva entre a exposição à AZA durante a gestação e o desfecho analisado. Após comparação com um grupo controle com a doença, Norgard et al (2003) observaram que o risco de prematuridade não foi mais significativo (OR 2,8 IC 95% 0,4 - 19,4) enquanto que, para Langagergaard et al (2006) o risco permaneceu aumentado (RR 1,9 IC 95% 1,1 - 3,3). O estudo de Shim et al (2011) mostrou que não houve risco significativo de prematuridade pelo uso de AZA na gravidez (OR 2,28 IC 95% 0,67 - 7,73). Os estudos de Norgard et al (2003) e Shim et al (2011) observaram um pequeno grupo de pacientes expostos à AZA, o que pode explicar resultados não significativos.

Dados referentes a baixo peso ao nascer foram verificados por Norgard et al (2003), Langagergaard et al (2006), Goldstein et al (2007) e Shim, et al (2011). Apenas o estudo de Goldstein et al (2007) evidenciou associação significativa entre exposição à AZA e o desfecho analisado (OR 3,81 IC 95% 2,0 - 7,2). Nos outros três estudos observou-se OR igual ou superior a 1,00, porém, com IC 95% dentro da faixa de proteção. Nesses estudos verificou-se que o tamanho das amostras foi relativamente pequeno, fato que pode ter colaborado para não terem atingido significância estatística.

Os desfechos mortalidade perinatal e natimorto foram analisados por Norgard et al (2003) e Goldstein et al (2007). Risco aumentado de mortalidade perinatal foi evidenciado no estudo de Norgard et al (2003) (OR 20,0 IC 95% 2,5 - 161,4). Porém, após comparação com um grupo controle com a doença não foi verificada associação significativa (OR= 3,2 IC 95% 0,2 - 56,9). O estudo de Goldstein et al (2007) não evidenciou risco significativo de morte fetal pela exposição à AZA (OR 3,95 IC 95% 0,40 - 38,3).

O estudo de Shim et al (2011) mostrou que exposição à AZA durante a gravidez não foi associado a necessidade de admissão em UTI (OR 0,97 IC 95% 0,10 - 9,23).

Estudos em humanos e em animais sugerem risco fetal, sendo classificado como fator de risco D (FDA/ADEC)¹². Estudos em humanos indicam que exposição à AZA no terceiro trimestre de gravidez está relacionada com imunossupressão no recém-nascido, mas alteração na dose parece reduzir o risco de toxicidade.¹¹ A frequência de desfechos adversos na gravidez como anomalias congênitas, prematuridade, retardo do crescimento fetal e morte fetal ou neonatal tem se mostrado aumentada em gestações de mulheres tratadas com AZA, no entanto, este risco parece estar relacionado à gravidade da doença materna e não ao tratamento.^{13,14,15} Evidências indicam que os benefícios do tratamento materno superam os riscos.¹¹

Ciclosporina

Para ciclosporina foram selecionados dois estudos, uma meta-análise e um estudo de coorte.

Os resultados da meta-análise de Bar Oz et al (2001) sugerem uma associação positiva entre o aumento do risco de malformações congênitas e o uso de ciclosporina ao longo da gravidez, porém sem significância estatística (OR 3,83 IC 95% 0,75 - 19,6). Para prematuridade o valor de OR foi de 1,52 (IC 95% 1,00 - 2,32), porém, a extremidade inferior do intervalo de confiança inclui um risco relativo de 1,0 indicando nenhum efeito. Para baixo peso ao nascer o risco não foi significativo.

No estudo de Nulman et al (2010), os resultados de prematuridade, baixo peso ao nascer, complicações neonatais e admissões em UTI neonatal entre crianças expostas e não expostas a ciclosporina apresentaram significância estatística ($P < 0,05$), enquanto que presença de defeitos congênitos não foi significativo ($P = 0,62$). Esse estudo não foi incluído na meta-análise de Bar Oz et al (2001).

Ciclosporina não se mostrou teratogênica em animais e a experiência limitada em humanos sugere não ser um teratógeno, é classificada como fator de risco C (FDA/ADEC)¹². Além disso, nenhum padrão de malformações foi observado nos poucos relatos de casos de nascimentos com anomalias. Retardo do crescimento fetal e prematuridade são frequentemente observados em crianças nascidas de mulheres tratadas com ciclosporina durante a gestação, mas isso parece estar relacionado com a doença subjacente da mãe ou outros aspectos do seu tratamento como uso de corticoides. Há relatos de atraso no desempenho neurocognitivo, mas este parece estar associado à prematuridade.^{11,13,14,15}

Leflunomida

Para LEF, um único estudo foi encontrado e trata-se de um estudo de coorte que verificou a exposição à LEF no primeiro trimestre de gravidez e administração de colestiramina para eliminação do fármaco do organismo. Nesse estudo, Chambers et al (2010) observaram que peso e tamanho ao nascer, idade gestacional no parto e prematuridade foram diferentes entre os grupos LEF e controle ($P \leq 0,04$) porém, após comparação entre o grupo leflunomida e grupo sem exposição com AR, apenas idade gestacional ($P < 0,01$) e peso ao nascer foram diferentes ($P = 0,02$). Após ajuste para idade, etnia, nível socioeconômico, uso de prednisona, tabaco e pré-eclâmpsia, a exposição à LEF não era mais um preditor significativo da idade gestacional ($P = 0,17$) e de peso ao nascer ($P = 0,68$).

Quanto a anomalias, não houve diferença entre os grupos ($p = 0,13$). Os três principais defeitos congênitos observados no grupo LEF não foram semelhantes uns aos outros e não foram relacionados com os defeitos observados em estudos com animais.

Trata-se de um medicamento contraindicado na gestação por ser teratogênico em animais, é classificado com fator de risco X (FDA)¹². O risco de malformações congênitas não pode ser determinado devido à falta de experiência em humanos. A gravidez deve ser evitada em pacientes com LEF até que concentrações séricas indetectáveis ($< 0,02$ mg/L) sejam verificadas, isto pode ser conseguido pela utilização de um processo de eliminação da droga com colestiramina (8 g 3x/dia por 11 dias) ou carvão ativado (50g, 4x/dia por 11 dias). Sem a utilização do procedimento de eliminação do fármaco, podem ser necessários até dois anos para que se alcancem níveis plasmáticos seguros.^{10,11,13,14,15}

CONCLUSÃO

Estudos abordando a segurança e os riscos do uso de MMCD sintéticos durante a gestação são escassos. O não tratamento materno ou falta de adesão a prescrição por medo de teratogenicidade pode ter consequências negativas para a mãe e para o feto. A terapêutica na gravidez deve ser avaliada com muito critério e baseada na melhor evidência disponível e em literatura especializada, sem subestimar o risco ao feto.

MTX é o medicamento de escolha para o tratamento da AR. No entanto é contraindicado na gravidez, devendo ser interrompido um a três meses antes da concepção. Risco aumentado de prematuridade e baixo peso ao nascer foram associados ao uso de azatioprina e ciclosporina durante a gestação. Esses desfechos adversos podem estar relacionados com a gravidade da doença materna uma vez que a presença de sintomas extra-articulares indica um pior prognóstico da doença. Gravidez deve ser evitada em pacientes que fazem uso de leflunomida até que níveis plasmáticos seguros sejam alcançados (< 0,02 mg/L), para isso deve-se utilizar um processo de eliminação do fármaco do organismo. A utilização de sulfasalazina não foi relacionada com aumento significativo de malformações congênitas e outras complicações neonatais indicando que poderia ser uma alternativa terapêutica segura. O uso de HCQ não foi responsável por desfechos adversos na gravidez. HCQ apresenta menor potência que os demais MMCD, mas como na gestação pode ocorrer diminuição da atividade da doença o tratamento com HCQ poderia ser uma alternativa terapêutica.

Os resultados obtidos com esta revisão estão de acordo com o descrito nas referências terciárias especializadas no tema e também com recente protocolo clínico e diretrizes terapêuticas da AR do Ministério da Saúde.

REFERÊNCIAS

- 1- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas: Artrite Reumatoide. Brasília: Ministério da Saúde; 2013.
- 2- Myasoedova E, Davis III JM, Crowson CS, Gabriel SE. Epidemiology of Rheumatoid Arthritis: Rheumatoid Arthritis and Mortality. *Curr Rheumatol Rep.* 2010;12:379–385.
- 3- Mota LMH, Cruz BA, Brenol CV, Pereira IA, Rezende-Fronza LS, Bertolo MB, et al. Diretrizes para o tratamento da artrite reumatoide. *Rev Bras Reumatol.* 2013; 53(2): 158-183.
- 4- Schur PH, Gabriel SE, Crowson CS. Epidemiology of risk factors for, and possible causes of rheumatoid arthritis. UpToDate [Internet]. Wolters Kluwer Health, Inc. 2012. Disponível em: <http://www.uptodate.com/contents/search>. Acesso em: nov. 2013.
- 5- Rang HP, Dale MM, Ritter JM, Flower RJ. *Farmacologia.* 6° ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2007.
- 6- Neto JFL. Agentes Modificadores do Curso de Doenças Inflamatórias Autoimunes. In: Fuchs FD, Wannmacher L, editores. *Farmacologia Clínica: Fundamentos da Terapêutica Racional.* 4° ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2010. p. 437-449.
- 7- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Management of early rheumatoid arthritis. Edinburgh: SIGN; 2011.
- 8- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. Formulário Terapêutico Nacional 2010: Rename 2010. 2° ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2010.

- 9- Bermas BL. Rheumatoid arthritis and pregnancy. UpToDate [Internet]. Wolters Kluwer Health, Inc. 2012. Disponível em: <http://www.uptodate.com/contents/search>. Acesso em: nov. 2013.
- 10- Araujo MD, Schmidt AP, Karam SM, Pires RF. Doenças maternas crônicas. In: Sanseverino MTV, Spritzer DT, Schüler-Faccini L, organizadores. Manual de teratogênese. Porto Alegre: UFRGS; 2001.
- 11- Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. Drugs in pregnancy and lactation: a reference guide to fetal and neonatal risk. 9th ed. Philadelphia: Lippincott Williams e Wilkins; 2011.
- 12- Drugdex®. Micromedex 2.0 [Internet]. Ann Arbor (MI): Truven Health Analytics Inc. 2013. Disponível em: <http://www-micromedexsolutions-com.ez45.periodicos.capes.gov.br/micromedex2/librarian>. Acesso em: nov. 2013.
- 13- Reprotox®. Micromedex 2.0 [Internet]. Ann Arbor (MI): Truven Health Analytics Inc. 2013. Disponível em: <http://www-micromedexsolutions-com.ez45.periodicos.capes.gov.br/micromedex2/librarian>. Acesso em: nov. 2013.
- 14- Shepard's : A Catalog of Teratogenic Agents. Micromedex 2.0 [Internet]. Ann Arbor (MI): Truven Health Analytics Inc. 2013. Disponível em: <http://www-micromedexsolutions-com.ez45.periodicos.capes.gov.br/micromedex2/librarian>. Acesso em: nov. 2013.
- 15- TERIS. Micromedex 2.0 [Internet]. Ann Arbor (MI): Truven Health Analytics Inc. 2013. Disponível em: <http://www-micromedexsolutions-com.ez45.periodicos.capes.gov.br/micromedex2/librarian>. Acesso em: nov. 2013.

- 16- Svirsky R, Rozovski U, Vaknin Z, Pansky M, Schneider D, Halperin R. The safety of conception occurring shortly after methotrexate treatment of an ectopic pregnancy. *Reprod Toxicol.* 2009; 27(1):85-7.
- 17- Norgard B, Czeizel, AE, Rockenbauer M, Olsen J, Sorensen HT. Population-based case control study of the safety of sulfasalazine use during pregnancy. *Aliment Pharmacol Ther.* 2001; 15: 483-486.
- 18- Rahimi R, Nikfar S, Rezaie A, Abdollahi M. Pregnancy outcome in women with inflammatory bowel disease following exposure to 5-aminosalicylic acid drugs: A meta-analysis. *Reprod Toxicol.* 2008; 25: 271-275.
- 19- Levy RA, Vilela VS, Cataldo MJ, Ramos RC, Duarte JLMB, Tura BR, et al. Hydroxychloroquine (HCQ) in lupus pregnancy: double-blind and placebo-controlled study. *Lupus.* 2001; 10: 401- 404.
- 20- Chalumeau-Costedoat N, Amoura Z, Duhaut P, Huong DL, Sebbough D, Bertrand W, et al. Safety of hydroxychloroquine in pregnant patients with connective tissue diseases: a study of one hundred thirty-three cases compared with a control group. *Arthritis Rheum.* 2003; 48(11):3207-11.
- 21- Clowse MEB, Magder L, Witter F, Petri M. Hydroxychloroquine in lupus pregnancy. *Arthritis Rheum.* 2006; 54(11): 3640-3647.
- 22- Sperber K, Hom C, Chao CP, Shapiro D, Ash J. Systematic review of hydroxychloroquine use in pregnant patients with autoimmune diseases. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2009; 13;7:9.

- 23- Francella A, Dyan A, Bodian C, Rubin P, Chapman M, Present DH. The safety of 6-mercaptopurine for childbearing patients with inflammatory bowel disease: a retrospective cohort study. *Gastroenterology*. 2003; 124: 9-17.
- 24- Norgard B, Pedersen L, Fonager K, Rasmussen SN, Sorensen HT. Azathioprine, mercaptopurine and birth outcome: a population-based cohort study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2003; 17(6): 827-834.
- 25- Langagergaard V, Pedersen L, Gislum M, Norgard B, Sorensen HT. Birth outcome in women treated with azathioprine or mercaptopurine during pregnancy: a Danish nationwide cohort study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007; 25 (1): 73-81.
- 26- Goldstein LH, Dolinsky G, Greenberg R, Schaefer C, Cohen-Kerem R, Diav-Citrin O et al. Pregnancy outcome of women exposed to azathioprine during pregnancy. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2007; 79 (10): 696-701.
- 27- Shim L, Eslick GD, Simring AA, Murray H, Weltman MD. The effects of azathioprine on birth outcomes in women with inflammatory bowel disease (IBD). *J Crohns Colitis*. 2011; 5(3):234-8.
- 28- Bar Oz B, Hackman R, Einarson T, Koren G. Pregnancy outcome after cyclosporine therapy during pregnancy: a meta-analysis. *Transplantation*. 2001; 71 (8): 1051 - 1055.
- 29- Nulman I, Sgro M, Barrera M, Chitayat D, Cairney J, Koren G. Long-term neurodevelopment of children exposed in utero to ciclosporin after maternal renal transplant. *Pediatr Drugs*. 2010; 12 (2): 113 – 122.

30- Chambers CD, Johnson DL, Robinson LK, Braddock SR, Xu R, Lopez-Jimenez J, et al. Birth outcomes in women who have taken leflunomide during pregnancy. *Arthritis Rheum.* 2010; 62(5):1494-503.

31- Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. *Drugs in pregnancy and lactation: a reference guide to fetal and neonatal risk.* 7th ed. Philadelphia: Lippincott Williams e Wilkins; 2005.

ANEXO 1

NORMAS PARA APRESENTAÇÃO DE TRABALHOS

A Revista Brasileira de Reumatologia (RBR), órgão oficial da Sociedade Brasileira de Reumatologia, foi fundada em 1957 e é publicada bimestralmente. A revista publica artigos originais, artigos de revisão, comunicações breves, relatos de casos e cartas aos editores. O manuscrito deve ser submetido online através do site <http://ees.elsevier.com/bjr>.

Apresentação do manuscrito

O manuscrito pode ser submetido em português ou inglês, em espaço duplo, com margens de 2,5 cm. No texto não devem ser empregadas abreviaturas não convencionais, gírias (jargões) médicas ou redação tipo telegráfica. A citação de medicamentos e produtos farmacêuticos deve ser feita utilizando-se apenas a nomenclatura farmacológica, sem menção do nome comercial.

Estrutura dos manuscritos

Manuscript*, Title Page*, Cover Letter e Author Agreement* devem ser enviados em arquivos individuais. Tabelas e figuras devem ser numeradas conforme citadas no texto e enviadas em arquivos separados, com títulos e legendas correspondentes. (*arquivos obrigatórios).

Página de rosto

Deve conter: a) título do artigo; b) nome completo dos autores e sua titulação mais importante; c) departamento(s) e instituição(ões) onde se originou o trabalho; d) nome,

endereço completo e e-mail válido do autor responsável para correspondência; e) conflito de interesse e agências financiadoras relevantes; f) título resumido com no máximo 60 caracteres.

Author Agreement

É o documento no qual os autores declaram a originalidade do manuscrito, além de aprovarem o artigo objeto da submissão, a autoria e a ordem da lista de autores. Deve ser assinado por todos os autores. A seguir é apresentado um modelo.

Caro Editor,

Os autores, abaixo assinados, declaram que este manuscrito é original, não foi publicado antes e não se encontra submetido para qualquer outra publicação. Gostaríamos de pedir a atenção do Editor para a presente publicação de nós autores, referente a aspectos do presente manuscrito submetido. Confirmamos que o manuscrito foi lido e aprovado por todos os autores signatários e que não há nenhum outro autor a fazer parte senão os listados. Confirmamos também que a ordem dos autores listada no manuscrito foi aprovada por todos. Entendemos que o Autor para Correspondência será o único contato para o processo editorial. Ele será o único responsável pela comunicação com os demais autores acerca do progresso da submissão, da revisão do manuscrito e de sua aprovação final. (Assinatura de todos os autores).

Artigos de revisão

Revisões, preferencialmente sistemáticas, podem ser submetidas à RBR, devendo abordar com profundidade um tema de interesse para o reumatologista. Não apresentam estruturação padronizada, prescindindo de introdução ou discussão. Devem apresentar resumo sem subdivisões, com três a cinco palavras-chave, e não devem exceder 6.000 palavras,

incluindo-se as referências e excluindo-se a página do título, resumo, tabelas e legendas. Podem exibir até cinco figuras ou tabelas e até 70 referências.

Página de resumo

Deve conter: a) resumo sem subdivisões não excedendo 250 palavras; b) três a cinco palavras-chave.

Introdução

A finalidade dessa seção é definir o propósito e as razões para a realização do trabalho. Não se recomenda extensa revisão da literatura.

Pacientes e métodos ou material e métodos

Deve incluir informações suficientes que permitam a reprodução do trabalho e, quando pertinente, a aprovação pelo Comitê de Ética institucional. Os métodos empregados na análise estatística devem sempre ser citados.

Resultados

Devem ser claros e concisos. Tabelas e gráficos não devem duplicar informações.

Discussão

Deve ser concisa, interpretando os resultados no contexto da literatura atual. É conveniente não ultrapassar a metade do número de páginas do trabalho completo.

Agradecimentos

Apenas às pessoas que contribuíram, por exemplo, com técnicas, discussão e envio de pacientes. Auxílio financeiro deve ser referido na página do título.

Referências

Devem ser citadas no texto em algarismos arábicos, sobrescritos e depois da pontuação, sem parênteses ou colchetes. A numeração deve ser sequencial, de acordo com a ordem de citação no texto. Nas referências com mais de seis autores, devem ser citados os seis primeiros, seguidos pela expressão et al. Sugere-se a utilização dos programas Reference Manager ou Endnote, seguindo-se o estilo Vancouver. Exemplos de referência para diferentes formatos são apresentados a seguir. Os autores devem consultar o NLM's Citing Medicine para mais informações sobre os formatos das referências.

- Artigo de revista

Rivero MG, Salvatore AJ, Gomez-Puerta JA, Mascaro JM, Jr., Canete JD, Munoz-Gomez J et al. Accelerated nodulosis during methotrexate therapy in a patient with systemic lupus erythematosus and Jaccoud's arthropathy. *Rheumatology (Oxford)* 2004; 43(12):1587-8.

- Artigo extraído de endereço eletrônico

Cardozo JB, Andrade DMS, Santiago MB. The use of bisphosphonate in the treatment of avascular necrosis: a systematic review. *Clin Rheumatol* 2008. Available from <http://www.springerlink.com.w10069.dotlib.com.br/content/105j4j3332041225/fulltext.pdf>. [Accessed in February 24, 2008].

- Livro

Murray PR, Rosenthal KS, Kobayashi GS, Pfaller MA. *Medical microbiology*. 4th ed. St. Louis: Mosby; 2002.

Tabelas e ilustrações

Cada tabela ou figura deverá ser numerada em algarismo arábico e enviada em arquivo separado (.jpg, .tif, .png, .xls, .doc) com 300 dpi no mínimo. Título e legenda devem estar no mesmo arquivo da figura ou tabela a que se referem. Tabelas e ilustrações devem ser autoexplicativas, com informações suficientes para sua compreensão sem que se tenha de recorrer ao trabalho. Fotomicrografias devem incluir a escala apropriada.

Considerações éticas e legais

A RBR segue as normas do Uniform Requirements for Manuscripts (URM) Submitted to Biomedical Journals desenvolvidas pelo The International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) – fevereiro de 2006.

Conflito de interesse

A confiança pública no processo de revisão por pares e a credibilidade dos artigos publicados dependem, em parte, de como o conflito de interesse é administrado durante a redação, a revisão por pares e a decisão editorial. O conflito de interesse existe quando um autor (ou instituição do autor), revisor ou editor tem relações financeiras ou pessoais que influenciem de forma inadequada (viés) suas ações (tais relações são também conhecidas como duplo compromisso, interesses conflitantes ou fidelidades conflitantes). Essas relações variam entre aquelas com potencial insignificante até as com grande potencial para influenciar o julgamento, e nem todas as relações representam verdadeiro conflito de interesse. O potencial conflito de interesse pode existir dependendo se o indivíduo acredita ou não que a relação afete seu julgamento científico. Relações financeiras (tais como emprego, consultorias, posse de ações, testemunho de especialista pago) são os conflitos de interesse mais facilmente identificáveis e os mais suscetíveis de minar a credibilidade da revista, dos

autores e da própria ciência. No entanto, podem ocorrer conflitos por outras razões, tais como relações pessoais, competição acadêmica e paixão intelectual.

Financiamento e apoio

Os autores devem, também, informar se receberam financiamento ou apoio de instituições como CNPq, CAPES, Fundos Remanescentes da SBR, instituições universitárias, laboratórios etc.