

Artigo Original/Original Article

Lúpus eritematoso sistémico e gravidez – um estudo retrospectivo de 49 casos

Systemic lupus erythematosus and pregnancy – a retrospective study of 49 cases

Rosário Gorgal-Carvalho *, Anabela Melo *, Joana Amaral *, Mariana Guimarães **, Filomena Cardoso ***

Hospital de São João, Faculdade de Medicina da Universidade do Porto

ABSTRACT

Objective: To evaluate pregnancy outcome, clinical evolution, and placental characteristics among pregnant women with systemic lupus erythematosus (SLE) and relate these with the presence of lupus activity, nephropathy, and antiphospholipid syndrome (APLS).

Study design: Retrospective evaluation of 49 pregnancies affected with SLE. Dichotomization according to the presence or absence of APLS, nephropathy and disease activity.

Population: Forty-two women with lupus referred to our Obstetric Outpatient Clinic, between 2000 and 2008, for a total of 49 pregnancies.

Methods: Maternal and obstetric data were collected from hospital medical records.

Results: Patients' mean age was 30 years and 64.7% of women reported a previous miscarriage. Median duration of SLE was 6 years; disease was active in 38.8% of cases and in 26.5% the criteria for APLS were met. In 42 pregnancies patients were taking immunosuppressants, in nine anti-hypertensive drugs, in 30 aspirin and in 32 heparin. Lupus flares occurred in eight cases (16,3%). Single pregnancies resulted in 28% of preterm births and 21% of miscarriages. Preeclampsia developed in 20% of pregnancies and fetal growth restriction in 14.3%. Mean gestational age at birth was 36.5 weeks and the average birthweight was 2607g. There was one case of fetal atrioventricular block. Ischemic lesions and decreased weight were the most frequent findings in placental examinations. The number of gestational losses was significantly higher among women with APLS and in those with active SLE.

Conclusion: LES pregnancies were associated with an increased number of maternal, fetal and neonatal complications. There was a statistically significant increased incidence of gestational losses among patients with APLS or active SLE diagnosed at conception.

INTRODUÇÃO

O lúpus eritematoso sistémico (LES) é uma doença auto-imune de etiologia desconhecida que afecta predominantemente mulheres em idade reprodutora, sendo a

conectivite mais frequentemente associada à gravidez e puerpério. Os recentes avanços no tratamento e controlo da actividade da doença melhoraram a qualidade de vida destas doentes e tiveram como consequência um aumento no número de gravidezes com sucesso nos últimos anos.

* Interna Complementar de Ginecologia e Obstetrícia.

** Assistente Hospitalar de Ginecologia e Obstetrícia

*** Chefe de Serviço de Ginecologia e Obstetrícia; Assistente Convidada da Faculdade de Medicina da Universidade do Porto.

O receio de agravamento do LES e dos efeitos adversos sobre a mãe e o feto são as preocupações mais frequentemente manifestadas por médicos e doentes. De facto, apesar de mais de metade destas gestações decorrerem sem intercorrências, o LES associa-se a um risco aumentado de abortamento e morte fetal, de pré-eclâmpsia, de restrição de crescimento fetal, de parto pré-termo e de lúpus neonatal, tornando-as gravidezes de alto risco obstétrico e perinatal com necessidade de uma monitorização materna e fetal específica¹⁻³.

O prognóstico obstétrico é mais favorável se a doença estiver em remissão pelo menos seis meses antes da gravidez, se a função renal materna estiver estável ou normal e se não houver associação com o síndrome antifosfolipídico⁴⁻⁶. A exacerbação do LES durante a gravidez é comum. Por outro lado, a inactividade do LES no início da gravidez parece conferir um efeito protector^{7,8}. A frequência de exacerbações, ou doença persistentemente activa, varia entre 7 e 33% em mulheres em remissão há pelo menos seis meses, e entre 61 e 67% em mulheres com doença activa na concepção^{9,10}.

Várias explicações para os desfechos perinatais adversos relacionados com LES têm sido propostas, entre elas estão a existência de vasculopatia decidual com enfartes placentares e perfusão diminuída¹¹ e a passagem transplacentária de anticorpos maternos para a circulação fetal¹².

O objectivo deste estudo foi avaliar a evolução clínica, os desfechos perinatais e as alterações placentárias mais frequentemente encontradas em mulheres grávidas com LES e relacioná-las com a actividade da doença, a presença de nefropatia lúpica e síndrome antifosfolipídico (SAF), factores considerados de alto risco obstétrico.

MÉTODOS

Trata-se de um estudo retrospectivo de 49 gravidezes em 42 mulheres com o diagnóstico de LES referenciadas à Consulta de Obstetria de um Hospital Central. A amostra estudada foi recolhida entre Janeiro de 2000 e Março de 2008.

Para a definição de LES e SAF secundário foram usados os critérios do Colégio Americano de Reuma-

tologia (actualização de 1997)¹³ e os critérios de Sapporo⁶, respectivamente.

Foram usadas as seguintes definições:

- Perda embrionária: perda gestacional espontânea antes das 10 semanas;
- Morte fetal: morte de um feto a partir das 10 semanas gestação.
- Parto pré-termo: parto entre as 20 e as 37 semanas.
- Restrição de crescimento fetal: estimativa ecográfica de peso fetal inferior ao percentil 5 para a idade gestacional.
- Recém-nascido de baixo peso: peso ao nascer inferior a 2500g;
- Recém-nascido de muito baixo peso: peso ao nascer inferior a 1500g;
- Recém-nascido leve para a idade gestacional: peso ao nascer inferior ao percentil 10 para a idade gestacional.

A actividade do LES *ab initio* foi avaliada com base na história clínica e exame físico, complementada com testes laboratoriais. A exacerbação ou crise lúpica foi definida como o aumento de actividade do LES em doente previamente controlada.

Após a avaliação das características gerais da amostra, os casos foram dicotomizados de acordo com a actividade da doença à data da concepção e a presença ou a ausência de doença renal lúpica e SAF, e avaliados os desfechos obstétricos e perinatais.

As variáveis qualitativas foram comparadas usando o teste Chi-quadrado e, quando indicado, o teste exacto de Fisher. O teste Mann-Whitney U foi usado para comparar distribuição de variáveis quantitativas contínuas. O nível de significância estatística estabelecido foi 0,05.

RESULTADOS

A idade média das grávidas com LES era $30 \pm 4,6$ anos (mínimo 18; máximo 40); 29 eram primigestas (59,1%) e três gravidezes eram múltiplas.

Cerca de 29% das multigestas tinham história prévia de perda embrionária e 35,7% pelo menos uma morte fetal.

Quadro I. - Características gerais da amostra

	Valor	% (n=49)
Raça		
Caucasiana	49	100
Idade (anos)		
Média ± DP	30 ± 4,63	-
<25	7	14,3
25-35	35	71,4
≥35	7	14,3
Gravidezes anteriores		
0	29	59,2
1	11	22,4
2	6	12,2
3	2	4,1
4	1	2,0
Perdas gestacionais prévias		
0	36	73,5
1	11	22,4
2	1	2,0
3	1	2,0
Duração LES (anos)		
Média	6,98 ± 4,87	
Diagnosticado na gravidez	2	4,1
<1	3	6,1
1-4	15	30,6
5-9	14	28,6
≥10	15	30,6
Síndrome antifosfolipidico	13	26,5

Em 50% dos casos o diagnóstico de LES tinha sido efectuado há mais de 6 anos e em apenas dois casos manifestou-se pela primeira vez na gravidez índice (Tabela 1).

Os critérios diagnósticos de LES mais frequentemente encontrados nesta população foram: anticorpos anti-nucleares positivos (92,9%), alterações imunológicas (90,5%), artrite (85,7%), exantema malar em “asa de borboleta” (42,9%) e alterações renais (38,1%) (Figura 1). Dezasseis gravidezes (32,7%) ocorreram em mulheres com anticorpos anti-Ro/SSA e/ou anti-La/SSB e em 55,1% das gestações estavam presentes anticorpos anticardiolipina (IgG ou IgM) e/ou anticorpos anticoagulante lúpico.

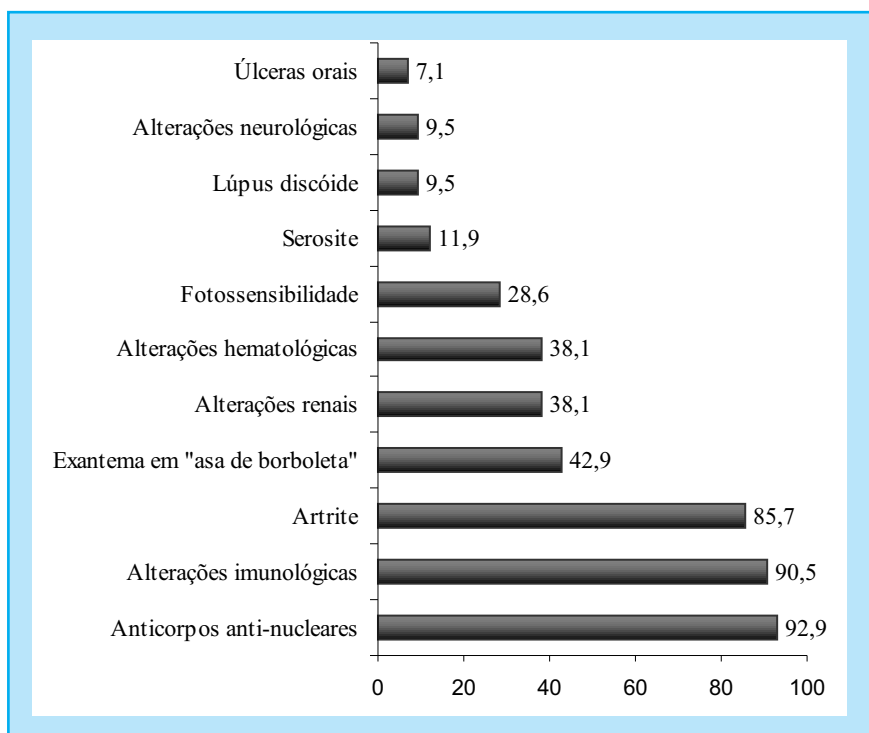
À data da concepção, o LES estava em actividade em 38,8% dos casos e em remissão em 61,2%. Dezasseis gravidezes (38,8%) apresentavam nefropatia lúpica, nove das quais em fase activa. Os critérios diagnósticos para SAF estavam presentes em treze casos (26,5%). Catorze grávidas (28,6%) apresentavam hipertensão arterial crónica, secundária a nefropatia lúpica em onze.

O tratamento imunossupressor foi prescrito em 87,7% dos casos: corticóides em 38 (77,6%; dose média de 11,2 ± 11 mg/dia de prednisolona; mínimo 2,5 e má-

ximo 60), hidroxicloroquina em nove (18,4%) e azatioprina em um (2%). Medicação anti-hipertensora foi necessária em nove gravidezes (18,4%) sendo que a alfa-metildopa, os bloqueadores beta e dos canais de cálcio foram os fármacos habitualmente prescritos.

Com início variável entre as 5 e as 32 semanas, de acordo com a idade gestacional de referência à consulta, 61,2% da população estudada fez aspirina em baixa dose (100 mg/dia) até às 35 semanas de gravidez.

A heparina de baixo peso molecular foi prescrita em 65,3%

**Figura 1.** - Prevalência de critérios de diagnóstico de LES em 42 grávidas (%)

das gravidezes, e mantida no puerpério, de mulheres com LES e um risco tromboembólico elevado. A dose média administrada foi 5205 ± 2145 UI anti-FXa/dia (mínimo 2850; máximo 10000); as doses mais altas (75 UI anti-FXa/kg de 12/12 horas) eram reservadas às grávidas com SAF, previamente hipocoaguladas, com défice de antitrombina III ou com história de tromboembolismo em gravidez anterior com factor de risco presente na actual gravidez.

O diagnóstico de exacerbação lúpica foi efectuado em oito casos (16,3%). Na maioria destes, dois dos quais no puerpério, as manifestações foram ligeiras (cutâneas, articulares e/ou imunológicas) e tiveram boa resposta à corticoterapia. Em três casos ocorreram exacerbações graves: serosite às 18 semanas com interrupção médica da gravidez, nefrite lúpica e morte fetal às 15 semanas, e bicitopenia (anemia e leucopenia) com restrição de crescimento fetal e parto pré-termo às 34 semanas.

Vinte por cento das grávidas desenvolveram pré-eclâmpsia, a uma idade gestacional média de $32,8 \pm 4,6$ semanas (mínimo 24; máximo 38) e sobreposta a hipertensão arterial crónica e nefropatia lúpica em 50% dos casos. Diabetes gestacional surgiu em quatro gravidezes (8,2%).

A prevalência de restrição de crescimento fetal foi 14,3% com diagnóstico às 18, 28, 30 e 34 semanas e com prognósticos diferentes.

Das 49 gravidezes estudadas resultaram 39 nascimentos (79,6%), dos quais 58,9% foram partos de termo e 41% foram pré-termo, oito perdas gestacionais espontâneas (16,3%) e duas interrupções médicas da gravidez (4,1%), por doença materna grave e cromossomopatia.

Entre as gravidezes únicas, a proporção de partos pré-termo foi 28,6%, sendo que em metade destes ocorreu ruptura prematura de membranas.

Excluindo os casos de interrupção médica de gravidez, a percentagem de perda gestacional foi 21%, duas antes das 10 semanas (5,2%) e seis mortes fetais (15,8%), às 11, 12, 15, 17 e 28 semanas.

A cesariana foi a via de parto em 43,6% dos casos.

Em relação às gestações únicas, a idade gestacional média do parto foi $36,5 \pm 1,95$ semanas (mínimo 32; máximo 40) e o peso médio ao nascer foi $2607 \pm 537,6$ g (mínimo 1300; máximo 3590). Cerca de 28%

destes recém-nascidos apresentavam baixo peso, 2,8% muito baixo peso e aproximadamente 28% eram leves para a idade gestacional. A percentagem de recém-nascidos com Índice de Apgar inferior a 7 ao 1º minuto foi 4,1%.

O síndrome do lúpus neonatal na forma de bloqueio aurículo-ventricular completo ocorreu em um recém-nascido de gravidez gemelar cuja mãe apresentava anticorpos anti-Ro/SSA e anti-La/SSB. Não houve mortes maternas ou neonatais.

O estudo anátomo-patológico, efectuado em 21 placentas, revelou um peso médio de 370 ± 110 g e os achados histológicos mais frequentes foram peso inferior ao esperado, lesões de isquemia e aumento de material fibrinóide.

As perdas gestacionais foram significativamente mais frequentes nas mulheres com lúpus em actividade à data da concepção (38,9%) quando comparadas com aquelas em remissão (3,4%) ($p=0,007$). De modo semelhante, as perdas gestacionais foram cinco vezes mais frequentes (41,6%) entre as mulheres com SAF quando comparadas com grávidas sem SAF (8,5%) ($p=0,028$) (Tabela 2).

Apesar de ter sido observado um maior número de desfechos obstétricos e perinatais adversos nas mulheres com doença activa na concepção, nefropatia lúpica e SAF, as diferenças não se mostraram com significado estatístico.

DISCUSSÃO

A população avaliada neste estudo constitui uma amostra representativa das grávidas com LES. Independentemente da gravidade da doença, as mulheres com LES e vigiadas em consulta de Medicina Interna ou Reumatologia são referenciadas a uma consulta hospitalar de Obstetrícia perante uma actual ou futura gravidez.

Nos últimos anos tem-se observado que a maioria das gravidezes em mulheres com LES resulta em partos de nados-vivos, conforme observado nesta série com uma proporção de nascimentos de cerca de 80% do total de gestações. Todavia, estas gravidezes são consideradas de risco elevado devido a uma frequência aumentada de perda embrio-fetal, parto pré-termo, lúpus neonatal e mortalidade perinatal^{1,14,15}. Neste es-

Quadro II. - Resultados de acordo com a actividade de LES, nefropatia lúpica e síndrome antifosfolipídico.

Resultados	Nefropatia lúpica			Sínd. Antifosfolipídico			Actividade de LES		
	Presente	Ausente	P	Presente	Ausente	p	Activo	Remissão	p
Pré-eclâmpsia ^{&}	5/19 (26,3)	5/30 (16,7)	0,48	3/13 (23,1)	7/36 (19,4)	1,0	5/19 (26,3)	5/30 (16,7)	0,48
Desfecho Obtétrico ^{&}									
Perda embrionária	1/19 (5,3)	1/28 (3,6)		1/12 (8,3)	1/35 (2,9)		2/18 (11,1)	0/29 (0)	
Morte fetal	4/19 (21,1)	2/28 (7,1)	0,35	4/12 (33,3)	2/35 (5,7)	0.028	5/18 (27,8)	1/29 (3,4)	0.007
Nascimento	14/19 (73,7)	25/28 (89,3)		7/12 (58,3)	32/35 (91,4)		11/18 (61,1)	28/29 (96,6)	
Restrição de crescimento fetal ^{&}	1/19 (5,3)	6/30 (20,0)	0,22	2/13 (15,4)	5/36 (13,9)	1,0	3/19 (15,8)	4/30 (13,3)	1,0
Peso recém-nascido [£]	2576,6	2625,0	0,60	2441,3	2647,6	0,39	2364,6	2700,9	0,87
Parto [§]	36,2	36,6	0,58	35,7	36,7	0,31	35,6	36,8	0,10
Internamento UCI neonatais ^{&}	5/14 (35,7)	10/25 (40,0)	1,0	4/7 (57,1)	11/32 (34,4)	0,4	7/11 (63,6)	8/28 (28,6)	0,07

[&] Número de casos (%)

[£] Gramas

[§] Semanas de gestação

tudo, e em concordância com o que está descrito na literatura, o LES associou-se a um aumento de complicação maternas, fetais e neonatais.

A literatura refere uma frequência de perda fetal em mulheres com LES que varia entre 11 e 24%^{2,16,17}. Na série apresentada, a percentagem de perda gestacional foi de 21%, dois terços da qual no período fetal. A prevalência de prematuridade foi de 29% e de recém-nascidos leves para idade gestacional de 28%.

O síndrome do lúpus neonatal, com uma incidência estimada inferior a 3% dos recém-nascidos de mulheres com LES¹⁸, manifestou-se em um caso com atingimento do coração fetal (2%). O compromisso cardíaco irreversível na forma de bloqueio aurículo-ventricular completo parece ocorrer no coração originalmente normal, entre as 18 e as 24 semanas de gestação, e associa-se a elevada mortalidade (20-30%) e morbidade nos recém-nascidos. Cerca de dois terços colocam pacemaker cardíaco nos primeiros três meses de vida. A monitorização cardíaca fetal, com recurso à ecocardiografia, deve assim ser realizada a todas as grávidas com LES e anticorpos anti-SSA/Ro e anti-SSB/La a partir das 16 semanas de gestação.

A pré-eclâmpsia foi a complicação materna mais frequente, tendo ocorrido em um quinto das grávidas, das quais metade apresentava nefropatia lúpica com hipertensão arterial secundária.

A orientação quanto à via do parto nas mulheres com LES não é diferente daquela da população normal. Contudo, a maior frequência de complicações materno-fetais nestas gravidezes parece ter sido determinante para explicar o número de partos por cesariana, que atingiu 43,6% do total.

A exacerbação do LES ocorreu em 16,3% das gravidezes. Neste estudo, a avaliação da actividade da doença foi subjectiva. A ausência de uma definição universal de crise lúpica e a ocorrência de alterações fisiológicas da gravidez que se confundem com ela são factores que contribuem para as discrepâncias nos resultados obtidos por diferentes autores e que variam entre 7 e 67% de exacerbações do LES na gravidez. A aplicação de um índice de actividade da doença, validado para a gravidez, mostrar-se-ia útil na avaliação das grávidas com LES.

Vários estudos têm demonstrado existir uma associação entre formas mais graves de LES e piores desfechos obstétricos^{2,4,19}. Neste estudo, o LES activo na concepção diminuiu significativamente o número de nascimentos em relação às gravidezes de mulheres com lúpus em remissão.

A associação entre SAF e maus desfechos obstétricos é conhecida há mais de 20 anos. Mulheres com anticorpos antifosfolipídicos demonstram uma maior proporção de perdas fetais, partos pré-termo e, de acordo com

estudos mais recentes, perdas embrionárias recorrentes⁶. Nesta amostra, observou-se uma percentagem de 41,6% de perdas gestacionais, das quais 8,3% por perda embrionária e 33,3% por morte fetal, em mulheres com LES e SAF, apesar do tratamento instituído na maioria dos casos. Estes números foram significativamente superiores ao das mulheres com LES sem SAF.

O estudo histológico placentar mostrou-se insuficiente para permitir tirar conclusões definitivas devido ao número reduzido de peças analisadas. Um estudo comparativo com placentas normais e com números superiores mostrar-se-ia útil para avaliar a importância das alterações referidas.

Em conclusão, apesar do LES não constituir uma contra-indicação à gravidez, estas doentes permanecem um grupo de risco para maus desfechos obstétricos. A correcta vigilância materna e fetal, o tratamento adequado do LES e das suas complicações e principalmente a programação da gravidez em fase de remissão clínica da doença são os meios actualmente disponíveis para melhorar os resultados obstétricos em mulheres com LES.

AGRADECIMENTOS

Este trabalho não teria sido possível sem a contribuição e entusiasmo da Professora Doutora Teresa Rodrigues e do Dr. Manuel Vieira de Carvalho, no que se refere à ajuda prestada na análise estatística dos dados e consequente elaboração do artigo.

REFERÊNCIAS

1. Petri M, Allbritton J. Fetal outcome of lupus pregnancy: a retrospective case-control study of the Hopkins Lupus Cohort. *J Rheumatol* 1993;20:650-6
2. Mintz G, Niz J, Gutierrez G, Garcia-Alonso A, Karchmer S. Prospective study of pregnancy in systemic lupus erythematosus: results of a multidisciplinary approach. *J Rheumatol* 1986;13:732-9.
3. Egerman RS, Ramsey RD, Kao LW, Bringman JJ, Bush AJ, Wan JY. Hypertensive disease in pregnancies complicated by systemic lupus erythematosus. *Am J Obstet Gynecol* 2005;193(5):1676-9.
4. Clowse M, Magder L, Witter F, Petri M. The impact of increased lupus activity on obstetric outcomes. *Arthritis Rheum* 2005;52:514-21.
5. Moroni G, Ponticelli C. The risk of pregnancy in patients with lupus nephritis. *J Nephrol* 2003;16:161-7.
6. Levine JS, Branch DW, Rauch J. The Antiphospholipid syndrome. *N Engl J Med* 2002;10:752-63.
7. Ruiz-Irastorza G, Lima F, Alves J, Khamashta MA, et al. Increased rate of lupus flare during pregnancy and the puerperium: a prospective study of 78 pregnancies. *Br J Rheumatol* 1996; 35:133-8.
8. Urowitz MB, Gladman DD, Farewell VT, et al. Lupus and pregnancy studies. *Arthritis Rheum* 1993; 36(10):1392-7.
9. Hayslett, JP. Maternal and fetal complications in pregnant women with systemic lupus erythematosus. *Am J Kidney Dis* 1991; 17:123-6.
10. Bobrie, G. Liote F, Houillier P, et al. Pregnancy in lupus nephritis and related disorders. *Am J Kidney Dis* 1987; 9:339-43.
11. Hanly JG, Gladman DD, Rose TH, et al. Lupus pregnancy: A prospective study of placental changes. *Arthritis Rheum* 1988;31:358-66.
12. Alexander E, Buyon JP, Provost TT, et al. Anti-Ro/SSA antibodies in the pathophysiology of congenital heart block in neonatal lupus syndrome: An experimental model. *Arthritis Rheum* 1992;35:176-89.
13. Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1997;40:1725.
14. Georgiou PE, Politi EN, Katsimbri P, Sakka V, Drosos AA. Outcome of lupus pregnancy: a controlled study. *Rheumatology (Oxford)* 2000;39:1014-9.
15. Yasmeen S, Wilkins EE, Field NT, Sheikh RA, Gilbert WM. Pregnancy outcome in women with systemic lupus erythematosus. *J Matern Fetal Med* 2001;10:91-6.
16. Lockshin MD. Pregnancy does not cause systemic lupus erythematosus to worsen. *Arthritis Rheum* 1989;32:665-70.
17. Lockshin MD, Reinitz E, Druzyn ML, Murrman M, Estes D. Lupus pregnancy case-control prospective study demonstrate absence of lupus exacerbation during or after pregnancy. *Am J Med* 1984;77:893-8.
18. Lockshin MD, Bonfa E, Elkou K, Druzyn ML. Neonatal lupus risk to newborns of mothers with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1988;31:697-701.
19. Martinez-Rueda JO, Arce-Salinas CA, Kraus A, Alcocer-Varela J, Alarcon-Segovis D. Factors associated with fetal losses in severe systemic lupus erythematosus. *Lupus* 1996;123:113-9.