

Lúpus Eritematoso Sistémico na Gravidez: Impacto na mãe e no filho

Daniel Eduardo Lourenço Alves da Cruz

Dissertação/Projecto/Relatório de Estágio

Mestrado Integrado em Medicina

Largo Professor Abel Salazar nº 2 4099-003 Porto

dlourencocruz@hotmail.com

Resumo

O Lúpus Eritematoso Sistémico é uma doença crónica auto-imune que ocorre predominantemente em mulheres na idade reprodutiva. O risco de complicações e resultados fetais adversos em gestações de mulheres lúpicas é elevado, mas uma equipa multidisciplinar experiente pode melhorar as consequências para a mãe e para o bebé. A gravidez deve ser planeada e a gestão de uma estratégia deve ser acordada em consulta com a paciente, antes da concepção. A gravidez pode causar exacerbações da doença necessitando a grávida de intervenção imunossupressiva. Não é possível prever quando ou se uma paciente terá uma reactivação da doença, no entanto a exacerbação é mais provável se a doença esteve activa seis meses antes da concepção. Agravamento da proteinúria na gravidez pode anunciar uma exacerbação, mas o diagnóstico diferencial também inclui resposta fisiológica à gravidez e pré-eclâmpsia. Uma correcta identificação das pacientes com anticorpos anti-fosfolipídeos é muito importante devido à sua potencial associação com pré-eclâmpsia, perda fetal, prematuridade ou restrição do crescimento intra-uterino, e porque o tratamento pode melhorar os resultados maternos e fetais. Corticóides, hidroxicloroquina e aziatoprina são seguras na gravidez.

O Lúpus Eritematoso Neonatal, apesar de ser raro, carrega uma mortalidade e morbilidade significativa quando o coração da criança é afectado. Ainda se aguarda por estudos de fármacos que possam ser usados profilacticamente.

O objectivo desta revisão é analisar os resultados maternos, fetais e neo-natais de mulheres grávidas com LES e a influência da gravidez nas exacerbações da doença.

Palavras-Chave

Lúpus Eritematoso Sistémico, Gravidez, Lúpus Eritematoso Neonatal, nefrite lúpica, anticorpos anti-fosfolipídeos, pré-eclâmpsia, bloqueio aurículo-ventricular congénito

Introdução

Doenças Auto-Imunes

As doenças auto-imunes são doenças inflamatórias crónicas em cuja fisiopatologia se encontram distúrbios da imunidade humoral e celular, dependentes de factores genéticos, hormonais, psicológicos e ambientais.

Podem atingir até 20% da população, dos quais 75% são do sexo feminino e causam significativa morbilidade e mortalidade.

O aspecto essencial de uma doença auto-imune é a reacção imunológica do organismo contra os seus próprios tecidos, com consequente lesão tecidual. Os mecanismos de lesão tecidual nas doenças auto-imunes dividem-se em processos mediados por anticorpos e mediados por células.

Algumas doenças auto-imunes podem ser transmitidas de mãe para filho e são observadas em recém-nascidos de mães com tais doenças. Os sintomas da doença neonatal geralmente diminuem com a diminuição dos níveis de anticorpos maternos ⁽¹⁾.

Lúpus Eritematoso Sistémico

O Lúpus Eritematoso Sistémico é uma doença auto-imune e inflamatória que pode afectar qualquer órgão do corpo, desde pele, rins, pulmões, sistema nervoso, articulações ou vasos sanguíneos. Noventa por cento dos pacientes são do sexo feminino em idade fértil ⁽¹⁾.

História familiar

A incidência familiar é mais elevada que na população em geral, podendo atingir 10 a 12%. No norte de Portugal a incidência é de 12,3%. Quando analisada a incidência em gémeos monozigóticos, têm sido descritos valores até 69% de concordância; mas um estudo com 107 pares de gémeos mostrou, apenas, um valor de 24% enquanto nos gémeos dizigóticos a incidência foi próxima dos outros doentes, cerca de 2%.

Quanto aos factores étnicos eles são importantes como o demonstrou, entre outros, Jonhson (Jonhson AE1995), que encontrou uma prevalência de 20casos/100000 habitantes nas mulheres afro-caribeanas e de 90,6 e 36,2, respectivamente, para as mulheres asiáticas e caucasianas ⁽²⁾.

Causas

As causas são desconhecidas, mas existem factores ambientais e genéticos envolvidos. Alguns factores ambientais que podem despoletar a doença são infecções, antibióticos, luz ultra violeta, stress extremo, algumas drogas e hormonas.

O envolvimento genético tem sido bastante discutido e existe forte evidência que aponta o LES como uma doença poligénica, em que se incluem os genes HLA da classe II, do complemento, do interferão tipo I e do receptor FC gama IIA e IIIA.

Os factores hormonais também podem explicar a razão do Lúpus ocorrer mais frequentemente no sexo feminino do que no masculino. O aumento dos sintomas da doença antes do período menstrual ou durante a gravidez suportam a ideia que as hormonas, particularmente os estrogénios, poderão regular a progressão da doença. No entanto, a razão exacta para a maior incidência do LES nas mulheres permanece desconhecida ⁽³⁾.

Manifestações Clínicas

No início, o LES pode envolver um ou vários sistemas orgânicos; com o tempo, podem ocorrer manifestações adicionais da doença. A maioria dos anticorpos típicos de cada pessoa está presente no momento em que as manifestações clínicas surgem. De gravidade variável, a maioria dos doentes apresenta exacerbações intercaladas com períodos de relativa tranquilidade.

Seguidamente estão descritas as manifestações quem cada um dos sistemas orgânicos:

- Sintomas constitucionais: Fadiga não específica, febre, artralgia e variações de peso são os sintomas mais comuns nos novos casos e nos casos de activação do LES.
- Manifestações músculo-esqueléticas: A maioria das pessoas com LES apresenta poliartrite intermitente, variando de leve a incapacitante, caracterizada por edema dos tecidos moles e hipersensibilidade nas articulações, mais comumente nas mãos, nos pulsos e joelhos. A presença de sinovite visível sugere que a doença esteja activa. As deformidades articulares (mãos e pés) ocorrem apenas em 10%. As erosões nas radiografias das articulações são raras.
- Manifestações cutâneas: A dermatite lúpica pode ser classificada como lúpus eritematoso discóide, exantema sistémico ou lúpus eritematoso cutâneo sub-agudo. As lesões discóides são quase circulares com margens eritematosas hiperpigmentadas,

escamosas, levemente elevadas, e centros atróficos despigmentados, nos quais todos os apêndices dérmicos são destruídos. As lesões podem ser desfigurantes, particularmente na face e no couro cabeludo. O exantema mais comum no LES é um eritema levemente elevado, fotossensível, ocasionalmente escamoso, na face (particularmente nas bochechas e no nariz – o exantema em “asa de borboleta”), orelhas e queixo, região V do pescoço, parte superior do dorso e faces extensoras dos braços. Pequenas ulcerações dolorosas na mucosa oral ou nasal também são comuns.

- Manifestações renais: Em geral, a nefrite é a manifestação mais grave do LES, principalmente porque a nefrite e infecção são as principais causas de morte na primeira década da doença. Pacientes com formas proliferativas perigosas de lesão glomerular, em geral, apresentam hematúria e proteinúria microscópicas; metade apresenta síndrome nefrótica e, a maioria, hipertensão.
- Manifestações do sistema nervoso: Há muitas manifestações do LES no sistema nervoso central e periférico, sendo muitas vezes a principal causa de morbidade e mortalidade. A manifestação mais comum é a disfunção cognitiva, particularmente dificuldades de memória e raciocínio. As cefaleias também são comuns. Convulsões de qualquer tipo podem ser desencadeadas pelo LES. Finalmente a psicose é o problema também frequente em doentes com LES.
- Manifestações vasculares: A prevalência dos ataques isquémicos transitórios, acidentes vasculares cerebrais e enfartes agudos do miocárdio é bastante elevada. Estes eventos são ainda mais frequentes quando associados com anticorpos anti-fosfolípido. A isquemia cerebral pode ser causada pela oclusão focal (não inflamatória ou associada a vasculite) ou por embolização da placa na artéria carótida ou de vegetações fibrinosas de endocardite de Libman-Sachs.
- Manifestações pulmonares: A manifestação mais comum é a pleurite com ou sem derrame pleural. Os infiltrados pulmonares também ocorrem como manifestação do LES e são difíceis de distinguir da infecção nos exames radiológicos. As manifestações mais graves são a inflamação intersticial, que leva a fibrose, e hemorragia intra-alveolar.
- Manifestações cardíacas: A pericardite é a manifestação cardíaca mais frequente. As manifestações cardíacas mais graves são miocardite e endocardite fibrinosa de Libman-

Sachs. O envolvimento endocárdico pode gerar insuficiência valvular, mais comumente da válvula mitral ou aórtica, ou eventos embólicos. Os pacientes com LES apresentam um risco maior de enfarte do miocárdio, em geral, decorrente de aterosclerose acelerada.

- Manifestações hematológicas: A manifestação mais frequente é a anemia, geralmente normocítica e normocrômica, reflectindo uma doença crónica. A hemólise pode ser grave e de início súbito, necessitando de terapia intensiva. A leucopenia também é comum e quase sempre traduz linfopenia. A trombocitopenia pode ser um problema recorrente.
- Manifestações gastrointestinais: Náuseas, às vezes com vômitos, e diarreia podem ser manifestações de exacerbação do LES, assim como dor abdominal difusa causada por peritonite auto-imune. Aumentos do AST e ALT séricas são comuns quando o LES está activo.
- Manifestações oculares: A síndrome de Sjogren (síndrome seca) e a conjuntivite inespecífica são comuns no LES e raramente ameaçam a visão. Por outro lado, a vasculite retinal e a neurite óptica são manifestações graves. A cegueira pode ocorrer em questão de dias ou semanas.

Critérios de Diagnóstico de LES

Baseado num conjunto de critérios definidos em 1971 por um grupo de clínicos da *ex-American Rheumatism Association*, actual *American College of Rheumatology (ACR)*, foram estabelecidos em 1982 os critérios de classificação para o LES. Em 1997 estes critérios foram revistos. Estes critérios foram baseados em doentes reais e metodologia estatística e têm uma sensibilidade e especificidade de 96%. O quadro seguinte apresenta os critérios de LES.

Exantema Malar	Eritema fixo, plano ou elevado, sobre as eminências malares
Exantema discóide	Manchas elevadas circulares eritematosas com descamação ceratótica aderente e tamponamento folicular
Fotossensibilidade	Exposição à luz ultravioleta causa exantema

Úlceras orais	Inclui úlceras orais e nasofaríngeas, observadas pelo médico
Artrite	Artrite não erosiva de duas ou mais articulações periféricas, com hipersensibilidade, tumefacção ou derrame
Serosite	Pleurite e pericardite documentada por ECG ou atrito ou evidencia de derrame
Distúrbio renal	Proteinúria > 0,5 g/dia ou > 3+ cilindros celulares
Doença neurológica	Convulsões ou psicose sem outras causas
Distúrbio hematológico	Anemia hemolítica ou leucopenia (<4000/ul) ou linfopenia (<1500/ul) ou trombocitopenia (<100000/ul) na ausência de fármacos agressores
Distúrbio imunológico	Anti-dsDNA, anti-SM e/ou anti-fosfolípido
Anticorpos anti-nucleares	Um título anormal de FAN por imunofluorescência

Quadro 1 – Critérios de classificação para o diagnóstico de LES

A presença de 4 destes critérios, seriada ou simultaneamente, permite a classificação de LES. No entanto, o diagnóstico estabelecido pelo clínico, experiente nesta área, responsável pelo doente será aceite, mesmo que não preencha os critérios mínimos atrás referidos.

Lúpus Eritematoso Sistémico na gravidez

No passado, as mulheres com LES eram advertidas para evitar a gravidez devido às complicações maternas e fetais. Na década de 1950, a gravidez ocorria somente em uma paciente entre 1.500 portadoras de LES e esse baixo número era relacionado com as exacerbações da doença, morte fetal e até morte materna ⁽⁴⁾. No entanto, com o passar dos anos, graças a um melhor conhecimento da doença, dos seus aspectos imunológicos, e a uma intervenção multidisciplinar perante o LES foi possível obter excelentes resultados de gestações de mulheres com LES ⁽⁵⁾.

Uma mulher com LES que pretenda engravidar enfrenta alguns riscos para a sua saúde e para o seu bebé, no entanto, havendo o desejo de engravidar, cabe a ela decidir em conjunto com o parecer médico a melhor altura para o fazer. Uma exacerbação severa da doença poderá ser fatal para ambos, enquanto alguns dos fármacos usados são teratogénicos ou feto-tóxicos. Os riscos envolvidos na gravidez podem ser minimizados por uma escolha do momento apropriado para engravidar e optimização da terapia previamente à concepção ⁽⁵⁾.

Múltiplos estudos têm investigado o impacto da gravidez no LES mas com resultados díspares. Enquanto alguns autores suportam a ideia que a gravidez não é a causa das exacerbações da doença, outros encontraram exacerbações em 74% dos casos, sendo os estrogénios a potencial grande causa. Além do mais, pacientes com exacerbações leves usualmente apresentam melhores resultados do que as mulheres com exacerbações mais agressivas ⁽⁶⁾.

Entre os vários efeitos do LES sobre a mãe destaca-se a pré-eclâmpsia/eclâmpsia ou morte materna. No entanto, estas complicações podem imitar as complicações próprias da gravidez, tornando difícil a sua distinção e consequentemente a sua resolução.

Já as consequências do LES sobre o feto que já foram relatadas encontram-se o grande número de abortos espontâneos, morte fetal, restrição do crescimento intrauterino (RCIU), prematuridade e morte perinatal. Estes achados estão largamente relacionados com a presença de anticorpos anti-anti-fosfolipídeos (aPL). Também está relatado que quando existe uma doença renal activa, uma função renal debilitada e hipertensão no momento da concepção os resultados fetais são piores ⁽⁶⁾.

Algumas gestações têm riscos específicos devido ao LES. Em particular, mulheres com doença renal, presença de aPL e anticorpos anti-SSA/Ro e anti-SSB/Na, necessitam de uma vigilância ainda mais apertada.

Lúpus Eritematoso no recém-nascido

O Lúpus Eritematoso Neonatal (LEN) é uma doença rara do lactente, caracterizando-se por um processo auto-imune transitório associado à presença de auto-anticorpos maternos na circulação fetal contra os complexos ribonucléicos SSA/Ro e SSB/La. Clinicamente, manifesta-se principalmente pela presença de bloqueio aurículo-ventricular (BAV) congénito e/ou manifestações cutâneas, bem como com alterações hematológicas. A primeira manifestação descrita no LEN foi a cutânea, que apresenta semelhanças com aquelas observadas no LES, definindo assim a sua designação. A manifestação cardíaca congénita do lactente é um quadro “isolado” e não o resultado de malformações cardíacas congénitas e/ou infecções que causam alterações na condução aurículo-ventricular.

Estudos clínicos e experimentais têm sugerido um papel patogénico dos anticorpos anti-SSA/Ro e anti-SSB/La maternos no desenvolvimento das manifestações da LEN no bebé. Desta forma, a LEN constitui-se em um clássico modelo de auto-imunidade adquirida.

O objectivo desta revisão é analisar os resultados maternos, fetais e neo-natais de mulheres grávidas com LES e a influência da gravidez nas exacerbações da doença.

Aconselhamento Pré-concepção e cuidados pré-natais

Normalmente a fertilidade não é afectada pela doença, no entanto a falência ovárica ocorre devido ao uso de fármacos como a ciclosfosfamida. O risco de falência ovárica devido ao uso deste fármaco está relacionado com a sua dose e com o seu uso após os 35 anos ⁽⁷⁾. É, também, necessária precaução com a manipulação hormonal no tratamento da infertilidade uma vez que o risco de exacerbação e trombose em pacientes com LES e síndrome anti-fosfolipídico é elevado.

O planeamento da gravidez em mulheres com LES deve começar antes da concepção. A doença não é ela própria uma contra indicação para a gravidez, com a excepção de complicações orgânicas como hipertensão pulmonar ou falência renal. No entanto, para minimizar o risco de exacerbações durante a gravidez a doença deve estar inactiva no mínimo seis a doze meses ⁽⁵⁾.

Cuidados pré concepção devem ser realizados por uma equipa multidisciplinar combinando médicos de várias áreas nomeadamente obstetras, imunologistas. A frequência das visitas depende da necessidade, mas vários autores recomendam uma consulta mensal até às 28 semanas, visitas quinzenais até às 36 semanas e visitas semanais daí em diante. Todas as grávidas devem realizar em cada visita uma ecografia. Também deve ser realizado um Doppler das artérias uterinas por volta das 20-24 semanas, pois podem prever a pré-eclâmpsia e RCIU. Na presença de RCIU também é proveitoso a realização de um Doppler umbilical. A avaliação da corrente da artéria umbilical é benéfica quando existe RCIU. Adicionalmente, o registo dos movimentos fetais e a revisão dos dados cardiotocográficos são também métodos valiosos para aumentar a vigilância do feto de modo a detectar mais precocemente uma deterioração da condição fetal ⁽⁵⁾.

Efeito da gravidez no Lúpus Eritematoso Sistémico

O diagnóstico das exacerbações do LES durante a gravidez pode ser difícil; as modificações fisiológicas normais da gravidez ou complicações da gravidez como a pré-eclâmpsia podem simular uma exacerbação ⁽⁸⁾.

O efeito da gravidez sobre a actividade da doença tem recebido muita atenção. No entanto, as complicações exactas da gravidez sobre o LES ainda não estão conclusivamente determinadas ⁽⁸⁾. Alguns autores relatam um aumento da frequência de exacerbações do LES ^(6, 9, 10), mas outros verificaram uma frequência similar entre as mulheres grávidas e não grávidas ^(11, 12). As razões para esta discrepância de resultados são: diferentes definições de exacerbações de Lúpus, diferentes características dos grupos controlos, dificuldade de distinguir as exacerbações das complicações hipertensivas da gravidez e uso profiláctico de corticóides ^(8, 13).

Apesar deste cenário, podemos verificar que as exacerbações lúpicas são comuns na gravidez: a análise de vários estudos mostrou que a reactivação do Lúpus pode ocorrer em 28.3%-68% ^(13-19, 31). Num estudo realizado no CHP, cerca de 31% das gestações foram associadas a exacerbações do LES ⁽²⁰⁾.

Alguns factores podem aumentar o risco de agudizações. Alguns estudos estão de acordo que as exacerbações são mais frequentes quando a doença esteve activa num período 6 a 12 meses antes do momento da concepção ^(8, 15, 21, 22). Um estudo do Japão verificou que a frequência de exacerbações era de 13% em pacientes com a doença inactiva e 75% com doença activa no momento da concepção ⁽²³⁾.

O segundo maior risco de recaída do LES durante a gravidez é a glomerulonefrite. O risco de exacerbação é maior se a glomerulonefrite estiver activa no momento da concepção, mas também pode ser alta mesmo quando está em remissão. Dois estudos recentes onde foram analisadas 102 gestações em 75 pacientes com LES que apresentavam nefrite lúpica antes da concepção, mas que estava em remissão no momento da concepção revelaram um aumento da proteinúria em 45% e 50% dos casos e um agravamento da função renal em 17% e 21% dos casos ^(24, 25). Moroni *et al* relataram os resultados fetais e maternos de 51 gestações em mulheres com história de nefrite lúpica, onde as exacerbações renais ocorreram em 5% dos pacientes com doença inactiva comparado com 39% das pacientes com doença activa ⁽¹⁸⁾. No estudo de 51 gestações do CHP 55% das grávidas com envolvimento renal prévio apresentaram exacerbações renais durante a gravidez.

No entanto não foi encontrada nenhuma relação significativa entre a presença de doença renal prévia e o risco de exacerbação renal (cerca de 3,8 vezes superior em relação à população em geral) devido à amostra. Saliente-se que é complicado diferenciar a nefrite lúpica activa de pré-eclâmpsia não provocada pela doença ⁽²⁰⁾.

Os factores de risco para as exacerbações no período pós-parto são a grande actividade da doença durante a gestação, hipoalbuminemia, valores altos de anticorpos anti-DNA, proteinúria e o uso de prepnisona e hidroxicloroquina durante a gravidez ^(26, 33).

Os níveis séricos de prolactina normalmente aumentam no início da gravidez e persiste elevado durante o período de aleitamento. Várias publicações tentaram estabelecer uma relação entre a hiperprolactinémia e a actividade da doença, mas os resultados foram contraditórios. Actualmente, não existe nenhuma evidência de exacerbações da doença pós-parto devidas ao aleitamento ⁽⁸⁾.

A literatura mostrou que as exacerbações ocorrem em qualquer trimestre e também no período pós-parto ^(13, 26-29), sendo, no entanto, o terceiro trimestre mais afectado ⁽⁶⁾. No CHP o segundo semestre foi o mais afectado, em 42% dos casos e o período pós-parto, em 25% dos casos ⁽²⁰⁾.

Habitualmente, a severidade das exacerbações é leve ou moderada. No entanto quando os sistemas como o renal ou o nervoso estão envolvidos, a severidade pode ser mais elevada ^(5, 6, 8, 13, 29, 30).

As manifestações mais comuns são as manifestações cutâneas, constitucionais e hematológicas (trombocitopenia) ^(5, 6, 13, 14, 31). As manifestações músculo-esqueléticas ocorrerem, mas a sua frequência costuma ser mais baixa ^(6, 32). Problemas mais sérios afectando os rins e o sistema nervoso central foram relatados em 46% e 13% dos pacientes, respectivamente ⁽⁸⁾. No estudo realizado no CHP 68% dos casos apresentou envolvimento renal ⁽²⁰⁾. Para tal, monitorização apertada e cuidados multidisciplinares são essenciais na gravidez e período pós-parto.

Apesar de a morte materna ser incomum nas gestações complicadas pelo LES, esta pode ocorrer se houver doença renal ou do sistema nervoso presente e activa.

Um modo de quantificar actividade da doença e as suas exacerbações é usando um índice de actividade lúpica, o *Systemic Lupus Erythematosus Pregnancy Disease Activity Index* (SLEDAI). Estes índices foram modificados para a actividade da doença na gravidez num esforço de ajudar a diferenciar as complicações da gravidez das exacerbações do LES ⁽²⁸⁾.

Infelizmente, existem apenas alguns testes laboratoriais que ajudam a diferenciar as exacerbações do LES das complicações da gravidez. As evidências clínicas do LES incluem a diminuição do complemento, o aumento dos anticorpos anti-DNA, reacção de Coombs positiva, presença de cilindros hemáticos na urina e a presença de anticorpo anti-plaquetário ⁽³⁵⁾.

Os níveis séricos do complemento C3 e C4 aumentam durante a gravidez devido ao aumento da sua síntese hepática provocada pelos estrogénios. Em pacientes com LES onde a doença está inactiva, os níveis de C3 e C4 aumentam, como ocorre nas gestações de mulheres saudáveis; no entanto, quando a doença está activa eles diminuem. Aliás, desde que os valores estão aumentados, isso pode resultar em que os valores estejam dentro do normal. Portanto, com a observação de valores normais de C3 e C4 não se pode excluir a possibilidade da doença estar activa ⁽¹⁵⁾.

Deste modo, é aconselhável que a gravidez seja planeada quando a doença está em remissão.

Efeito do Lúpus Eritematoso Sistémico na gravidez

Mulheres grávidas com LES têm um maior risco de complicações durante a gravidez e de outras complicações médicas em relação à população em geral. Relativamente às complicações da gravidez, geralmente o risco de hipertensão gestacional, pré-eclâmpsia/eclâmpsia, proteinúria, necessidade cesariana, síndrome HELLP (hemólise, aumento das enzimas hepáticas e trombocitopenia) e morte materna é mais elevado (5,15, 28).

As grávidas com LES têm uma maior percentagem de recorrer a cesariana, variando de 25-45.8%, sendo as principais razões o stress fetal e distocia (13, 28, 30).

As complicações hipertensivas em mulheres grávidas com LES estão bem estudadas, ocorrendo em aproximadamente 10%-40% (31-34).

A nefrite lúpica activa é considerada extremamente perigosa durante a gravidez. Vários estudos demonstram que a existência prévia de doença renal é um grande factor de risco para as complicações hipertensivas, nomeadamente pré-eclâmpsia/eclâmpsia, proteinúria, no entanto, não é uma contra-indicação para a gravidez quando a doença está controlada no momento da concepção (28).

Apesar de a hipertensão crónica ocorrer em 28% das mulheres com lúpus, as complicações hipertensivas estão igualmente aumentadas nas mães com e sem história de hipertensão antes da gestação (28).

Em relação à pré-eclâmpsia, o risco desta ocorrer é mais elevada nas pacientes com LES. A percentagem pode variar de 15-35%. No entanto, é importante realçar que a distinção entre a pré-eclâmpsia não relacionada com o LES e os sintomas de nefrite lúpica é extremamente difícil porque as duas condições clínicas apresentam manifestações idênticas (25, 29), podendo mesmo co-existirem. As características que sugerem activação da nefrite lúpica aumento dos anticorpos anti-dsDNA, diminuição dos níveis de complemento, evidencia clínica de exacerbação do LES noutros órgãos e sedimento urinário activo. A pré-eclâmpsia sugerida por aumento do ácido úrico e das enzimas hepáticas na presença de sedimento urinário inactivo. Apesar destas indicações nem sempre é possível distinguir entre nefrite lúpica activa e pré-eclâmpsia (20). A eclâmpsia pode ocorrer em cerca de 0.5%.

A proteinúria é identificada em qualquer destas condições clínicas, tendo como valor médio de 0,5g/dia. Sendo assim, é complicado determinar se a deterioração da função renal se deve a

exacerbações da nefrite lúpica ou sobreposição de pré-eclâmpsia. A distinção é importante uma vez que a terapêutica usada será diferente para cada um dos casos ⁽²⁵⁾.

A síndrome HELLP ocorre geralmente em mulheres grávidas que tenham aPL. Este facto não é surpreendente considerando que eles os dois possuem mecanismos patogénicos semelhantes ⁽³⁵⁾. Um estudo recente relatou 46 gestações em mulheres grávidas afectadas pelo HELLP e aPL; esta condição pode preceder às manifestações clínicas do Síndrome Anti-Fosfolípideo (SAF). No HELLP em particular, trombocitopenia pode ocorrer entre as 15-20 semanas de gestação e pode progredir rapidamente. Além da trombocitopenia, outros sintomas de pré-eclâmpsia e HELLP como anemia, proteinúria e hipertensão podem parecer-se com LES activo, suportando a necessidade de uma observação clínica e serológica cuidada ⁽³⁶⁾. Actualmente, ainda é desconhecido qual é o risco de recorrência da síndrome HELLP. De acordo com a opinião dos experientes o risco pode ser alto, 30-50%, ou mais baixo, 25% ⁽⁴⁰⁾.

Segundo um estudo recente, em relação às complicações médicas, o risco de sépsis e pneumonia é cerca do dobro nas grávidas com LES, contudo o risco de infecção contínua baixo. Infecções pós-parto ocorrem mais frequentemente entre as mulheres com LES ⁽²⁷⁾.

Complicações hematológicas são comuns entre pacientes com LES, por isso não é surpreendente que também ocorram durante a gravidez. Anemia foi diagnosticada em mais de 12% das gestações com LES. Trombocitopenia, uma manifestação comum do LES, foi identificada 8 vezes mais do que em mulheres sem LES. Estas manifestações hematológicas provocam um aumento do risco de transfusão 3 vezes mais entre as gestações com LES ⁽²⁷⁾.

O risco de tromboembolismo venoso é cerca de 5 a 8 vezes mais elevado e o risco de enfarte é cerca de 6,5 vezes maior nas grávidas com LES ⁽²⁷⁾.

Em suma, apesar das graves complicações que podem ocorrer durante a gravidez de mulheres com LES, a gestação pode ter bom prognóstico para a mãe, desde que seja sempre vigiada e tenha a doença controlada antes e durante a gestação.

Efeito do Lúpus Eritematoso Sistémico sobre o Feto

Os riscos a que o feto está sujeito durante uma gravidez de uma mulher com LES têm vindo a diminuir com o tempo. No entanto, o risco de aborto espontâneo (< 20 semanas de gestação), morte fetal (> 20 semanas de gestação), prematuridade (< 37 semanas) e RCIU continuam a ser superiores em relação à da população em geral ^(28, 34).

Verificou-se que a frequência de perda fetal (abortos espontâneos + mortes fetais) variou entre 4% e 43%, a qual é mais alta do que a população em geral ^(8, 19).

Existem vários factores de risco para o aumento da morte fetal em gravidez lúpicas, sendo eles a actividade do LES durante a gravidez, a nefrite lúpica activa, hipertensão materna, proteinúria (> 0,5 g/dia) e a presença de aPL ^(5, 16).

O prognóstico fetal depende fundamentalmente da actividade da doença, com a perda fetal a variar de 25-52% em pacientes com LES activo comparado com 8-12% das pacientes com Lúpus inactivo no início da gravidez ⁽⁸⁾.

A nefrite lúpica activa tem sido associada com uma percentagem de 8-24% de abortos espontâneos e 4-24% de morte fetais e neo-natais ⁽⁸⁾. Um estudo realizado em Hong Kong analisou um subgrupo de 27 pacientes com um passado de nefrite lúpica onde verificaram que uma proteinúria significativa e uma doença activa no momento da concepção eram preditivas de pior resultados fetais, nomeadamente aumento da percentagem de abortos espontâneos e mortes fetais. Se a nefrite lúpica estiver inactiva antes da concepção os resultados finais da gravidez para o feto são favoráveis. No entanto, mesmo quando a doença não está activa no momento da concepção ou no período que a antecede o risco de aborto espontâneo ou morte fetal é mais elevado em relação a população em geral ⁽³⁷⁾.

Segundo alguns estudos a presença de aPL varia entre 30% e 40% nas grávidas com LES ^(5, 8, 38-40). A associação entre estes anticorpos e a morte fetal já foi bem demonstrada. Num dos estudos onde foi demonstrado essa relação, foram estudadas 91 gestações, verificando-se que esses anticorpos eram mais prevalentes em mulheres com abortos espontâneos de repetição ⁽³⁷⁾. Os mecanismos que levam a esta situação são vários, podem destacar-se uma falha na implementação da placenta, vasoconstrição placentária e trombose ⁽⁴¹⁾. A literatura salienta que a presença desses anticorpos esta associado a um risco duas vezes maior de perda fetal ⁽⁸⁾, variando de 30%-83% em pacientes com o aPL positivo para 4%-43% para pacientes com o aPL negativo ⁽⁶⁴⁾.

O LES também está associado com um aumento da percentagem de prematuridade. Na população em geral a prematuridade varia entre 4-9%. Da análise de vários estudos verificamos que quando estamos em presença de pacientes com LES essa percentagem poderia variar entre 4% e 60% (8, 26, 27, 31, 32), com uma média de 25,5%, estando a média de idade de gestação entre as 30 e as 37 semanas. Esta discrepância de resultados em termos de frequência de prematuridade pode dever-se a diferentes definições de prematuridade entre os estudos, número de gestações com terapêutica ou abortos espontâneos e o facto da prematuridade no LES ser multifactorial (8).

As razões para a prematuridade são variadas, destacando-se a actividade da doença, hipertensão materna, medicação anti-hipertensora, uso de corticóides no início da concepção e durante a parte final da gravidez, aPL positivo, história de perda fetal, pré-eclâmpsia, proteinúria, nefrite lúpica, anticorpo anticardiolipina, insuficiência placentária e ruptura prematura de membranas (28, 32).

Geralmente o peso ao nascimento é mais baixo quando comparado com a população em geral. A média na população situa-se por volta dos 2700 a 3000 g. Num estudo verificou-se que a média era de 2457 g. Da análise de alguns estudos verificou-se que o RCIU ocorre em cerca de 14.8% das gravidezes. Estes casos devem ser monitorizados cuidadosamente. Os principais factores que contribuem para este facto são a hipertensão, o uso de corticóides, nomeadamente a prednisona, aPL e pré-eclâmpsia. Baixos níveis de complemento também parecem estar correlacionados com esta situação (8).

A RCIU ocorre em cerca de 12.8%-14.9% das gestações. Os factores principais que levam a um aumento da RCIU em relação à população em geral são a hipertensão, terapia com corticóides, actividade do LES, aPL e pré-eclâmpsia (8). A principal causa do RCIU ocorrer deve-se ao facto de haver uma barreira à passagem do sangue através da placenta, principalmente devido a uma hipercoagulabilidade. Esta hipercoagulabilidade ocorre principalmente por causa do aumento dos factores inflamatórios relacionados com a actividade do LES e à presença de aPL (35).

Apesar destas adversidades a literatura demonstra progresso nos resultados fetais desde as últimas décadas. Obviamente, o importante progresso levado a cabo no sentido de controlar a doença materna e melhoramentos nos cuidados obstétricos e neo-natais são factores determinantes para estes resultados, mudando, deste modo, a história natural do Lúpus na gravidez.

Tratamento do Lúpus Eritematoso Sistémico durante a gravidez

Não existem estudos prospectivos controlados sobre terapias anti-reumáticas que são completamente seguras durante a gravidez. A experiência nesse campo tem aumentado através da experiência que, como é regra, é incapaz de distinguir entre as complicações provocadas pela própria doença ou pela medicação usada. Na maioria dos casos, a interrupção da medicação por causa da gravidez pode levar exacerbações da doença e agravamento da situação clínica da mãe e bebé. Sendo assim, os suportes para conclusões sobre os tratamentos que podem ser usados são limitados. No entanto desde 2006 foram feitas revisões neste campo de modo a compreender melhor que tratamentos podem ou não podem ser usados durante a gravidez nesta população específica (43, 44).

O tratamento do LES durante a gravidez está associado com problemas únicos. As seguintes situações merecem especial atenção:

- Medicação usada no tratamento do LES poderá passar a placenta e pode causar danos fetais. Desta forma os riscos e benefícios do tratamento durante a gravidez devem ser repetidamente medidos em relação ao risco de actividade da doença poder deteriorar a condição materna e fetal.
- Nefrite lúpica na gravidez requer uma consideração especial devido à sua potencial morbilidade e possível confusão com pré-eclâmpsia.
- Tratamento da mãe com aPL é importante por causa do risco de perda fetal, peso baixo à nascença e complicações maternas relacionadas com um aumento do risco de tromboembolismo venoso ou arterial.

Os medicamentos tipicamente usados incluem anti-inflamatórios, anti-maláricos, imunossuppressores, agentes biológicos e anticoagulantes. Estes podem ser divididos em três categorias abaixo descritas.

Fármacos a evitar

O micofenolato de mofetil (categoria D pela FDA) é um fármaco pertencente à classe dos imunossuppressivos que não deve ser usado durante a gravidez pois pode provocar perda da gravidez no primeiro trimestre e malformações congénitas (15).

A ciclosfosfamida (categoria D) também pertence à classe dos imunossupressivos que não deve ser usada durante a gravidez pois provoca em grande parte das vezes abortos espontâneos ou morte fetal ⁽¹⁵⁾.

O metotrexato (categoria D), pertencente à classe dos imunossupressivos, é um agente teratogénico que não deve ser usado durante a gravidez ⁽¹⁵⁾.

O uso de fármacos biológicos anti-reumáticos, como o factor de necrose anti-tumoral, anticorpos anti-células B (rituximab) e agentes bloqueantes da estimulação das células B e T (abatacept) devem ser evitados, por causa da falta de informação em relação à segurança do seu uso durante a gravidez (categoria C). O rituximab é pouco seguro por causa das citopenias fetais reversíveis, incluindo a depleção de células B que pode ocorrer tanto na criança como na mãe no futuro. Em relação a outros agentes biológicos como infliximab e inibidores da TNF ainda não existem dados suficientes para crer que sejam fármacos seguros ou não ⁽¹⁵⁾.

A warfarina é um fármaco pertencente à classe dos anticoagulantes que é teratogénico quando usado no início da gravidez (categoria D). Alguns autores sugerem que sejam também tomadas precauções com o seu uso após o primeiro trimestre pois pode passar a aumentando o risco de hemorragia fetal ⁽¹⁵⁾.

Fármacos com um pequeno risco de causar danos

O uso de AINEs ou aspirina perto do tempo de concepção ou durante o início da gravidez pode interferir com a implementação da placenta. Sendo assim, estes fármacos devem ser evitados durante o período de concepção. Uma excepção poderá ser o uso de uma dose baixa de aspirina, se for necessário quando o LES está associado a SAF.

Os corticóides (categoria B) são relativamente seguros para serem usados durante a gravidez. No entanto, a prednisona e outros corticóides não fluorados podem levar a aumento de risco de fenda do palato e restrição de crescimento intra-uterina. Estas drogas em doses baixas não chegam a alcançar o feto. Corticóides fluorados, como a dexametasona e a betametasona, podem alcançar o feto, ultrapassando a placenta, e são causas potenciais de efeitos laterais dos esteróides. Corticóides administrados durante a gravidez podem aumentar o risco de diabetes gestacional, ruptura prematura de membranas, RCIU e hipertensão. Corticóides, usualmente administrados intravenosamente durante um curto período de tempo, como 1000mg de metilprednisolona, podem

alcançar o feto e são capazes de causar um vasoespasmo agudo, hipertensão abrupta e isquemia placentária, daí deverem ser evitados. Vários estudos recomendam, se possível, para controlar a doença, o uso de 10mg/dia de prednisona. Este fármaco também é seguro durante a amamentação.

A heparina (categoria B), poderá ser mais eficaz do que outros anti-coagulantes pois ela inibe a activação do complemento e poderá ter efeitos terapêuticos com doses mais baixas ⁽⁴⁹⁾.

A azatioprina, um fármaco pertencente à classe dos imunossuppressores, apesar de poder ser um possível substituto aos fármacos da sua classe, deve ser usado cautelosamente ⁽¹⁵⁾.

Fármacos seguros durante a gravidez

O uso de AINEs (categoria B) no fim do primeiro e durante o segundo trimestre geralmente é seguro, mas deve ser abandonado durante o ultimo trimestre da gravidez. O uso de AINEs no último trimestre pode causar encerramento prematuro do ductos venoso e inibição do trabalho de parto.

Os fármacos anti-maláricos são relativamente seguros durante gravidez. A hidroxicloroquina não deve ser parada no início da gravidez pois pode precipitar uma exacerbação ⁽²⁰⁾. Em casos raros pode ocorrer cegueira ou surdez fetal ⁽¹⁵⁾.

Situações especiais

A trombocitopenia durante a gravidez pode ter múltiplas causas como anticorpos anti-plaquetários, toxemia e aPL. O seu tratamento inclui uma dose alta de prednisona e imunoglobulina intravenosa.

Quando existem aPL, o tratamento com aspirina ou com a combinação de aspirina com heparina mostrou aumentar a percentagem de nados vivos nas mulheres com múltiplas perdas fetais.

Pacientes com exacerbações significativas de nefrite lúpica devem ser tratadas com uma dose alta de prednisona, medicação anti-hipertensiva (hidralazina, metildopa, bloqueador dos canais cálcio, mas não IECAs ou B-bloqueantes).

O Lúpus Eritematoso Neonatal

O Lúpus Eritematoso Neonatal (LEN) é uma doença imunológica rara, resultante da passagem para o feto de auto-anticorpos maternos anti-SSA/Ro e/ou anti-SSB/La. O LEN pode manifestar-se clinicamente por alterações cutâneas, cardíacas, hematológicas ou hepáticas. A manifestação clínica mais frequente e mais grave é o bloqueio aurículo-ventricular (BAV) completo congénito, que, geralmente, é considerado permanente. As manifestações não cardíacas são transitórias e desaparecem até aos seis ou oito meses de vida, simultaneamente com o desaparecimento dos anticorpos da circulação ^(45, 47). No estudo realizado no CHP foi relatado um caso de BAV e um caso de rash fotossensível ⁽²⁰⁾.

Epidemiologia

A incidência de LEN é de cerca de 1:12500 nados vivos na população com anticorpos anti-SSA/Ro e/ou anti-SSB/La e essa frequência aumenta para 1:86 (1,5 a 2%) na população de mães com LES que possuam esses anticorpos ⁽⁴⁵⁾.

Em relação aos dados demográficos existe uma prevalência maior do sexo feminino nas manifestações da doença e, de forma interessante, a observação de que os orientais parecem apresentar uma menor chance de envolvimento cardíaco implica a etnia como factor relevante para o desenvolvimento das manifestações clínicas do LEN ⁽⁴⁵⁾.

Início dos Sintomas

O início dos sintomas pode ser à nascença (12%), após duas semanas (24%), entre duas a quatro semanas (28%) ou após 4 semanas (8%).

Prevalência de anticorpos

Na maioria dos casos de LEN existem anticorpos anti-SSA/Ro, anti-SSB/La ou ambos. Os anti-SSA/Ro podem ser vistos isoladamente em 32% dos casos, os anti-SSB/La em 7%, ambos em 49% e nenhum dos dois em 4%.

Manifestações cutâneas

As alterações cutâneas são uma condição benigna que se podem desenvolver em cerca de 34% a 85% dos bebés com LEN sendo mais frequente nos bebés do sexo feminino. As lesões existentes são lesões em placa eritemo-descamativas, anulares ou policíclicas, fotossensíveis, que lembram as lesões de lúpus discóide. Essas lesões são distribuídas, em grande maioria, nas regiões do corpo mais expostas à luz solar. Em 85% acomete o segmento cefálico, incluindo a face, o couro cabeludo e o pescoço e, tipicamente, acometendo a região periorbitária. Em 67% dos casos pode acometer o tronco e em 40% os membros. O início do aparecimento das lesões podem ser ao nascimento, mas pode ir de duas até seis semanas. Alguns estudos afirmam que a exposição ultravioleta é fundamental para o aparecimento das lesões. Em relação à regressão das lesões, estas regredem espontaneamente podendo demorar algumas semanas e ir até 6 meses. A cicatrização geralmente não deixa lesão residual, mas em algumas ocasiões pode haver hipopigmentação e, mais raramente, cicatriz. Raramente podem aparecer telegengivas persistentes ⁽⁴⁵⁻⁴⁸⁾.

Manifestações Cardíacas

A manifestação cardíaca habitualmente presente nos bebés com LEN é o BAV completo. Este tipo de lesão ocorre em cerca de 50% dos bebés diagnosticados com LEN. A lesão do sistema de condução no LEN parece ocorrer no coração originalmente normal, entre a 18ª e 30ª semana, mas as manifestações podem surgir até 6 semanas pós parto. Coincidentemente, é justamente neste período que ocorre uma elevação abrupta da passagem transplacentária da Ig G materna para o feto, o que reforça o mecanismo fisiopatológico dos anticorpos anti-SSA/Ro e anti-SSB/La nesta síndrome. Habitualmente, são bloqueios do segundo e terceiro grau. Na grande maioria dos casos há um bloqueio cardíaco grave, ou seja, bloqueio aurículo-ventricular total ou 3º grau, embora bloqueios de 1º e 2º grau também tenham sido relatados, principalmente como quadros iniciais de disfunção cardíaca. Esta patologia ocorre em cerca de 2% dos fetos das mulheres com anticorpo anti-Ro e em 85% dos casos de BAV a mãe possui anticorpo anti-Ro. Por isso, apesar dos mecanismos etiopatogénicos ainda não estarem estabelecidos, torna-se evidente que além dos anticorpos, outros factores estão envolvidos. Está associado a 24% de mortalidade até ao final da infância e cerca de metade dos sobreviventes necessitam de pace-maker no primeiro ano de vida.

Para além do BAV congénito, outras manifestações cardíacas foram recentemente associadas à existência dos anticorpos anti-Ro maternos, tais como prolongamento do intervalo QT, bradicardia sinusal, cardiomiopatia tardia, fibroelastose endocárdica e malformações cardíacas. Por norma, os BAV congénitos completos são considerados irreversíveis, mas alguns autores defendem que, quando sai detectados após um período em que houve evidência de ritmo normal, existem hipóteses de serem reversíveis ⁽⁴⁵⁻⁴⁸⁾.

Manifestações Hepato-biliares

As doenças hepato-biliares são menos comuns que as doenças cutâneas ou cardíacas, mas são manifestações bem estabelecidas. Cerca de 9 a 24% dos bebés apresentam este tipo de doenças e aproximadamente 80% desses casos, o comprometimento hepático está associado a alterações cardíacas ou cutâneas. No LEN, o acometimento hepato-biliar ocorre como três variantes clínicas: insuficiência hepática grave durante a gestação ou no período neonatal e frequentemente associada à hemocromatose neonatal; colestase com hiperbilirrubinémia directa, com alterações mínimas ou ausentes das aminotransferases ocorrendo nas primeiras semanas pós-nascimento; e elevações leves, no período de 2 a 3 meses de vida. Em relação ao prognóstico, as duas últimas manifestações tem melhor prognóstico do que a primeira ⁽⁴⁵⁻⁴⁸⁾.

Manifestações Hematológicas

O aparecimento de manifestações hematológicas ocorre entre 10 a 20% dos bebés com LEN. Estas podem ser trombocitopenia, petéquias, púrpura e mais raramente hemorragia digestiva. Em relação às outras linhagens hematológicas, a anemia hemolítica e leucopenia com neutrofilia são as manifestações mais frequentes ⁽⁴⁵⁻⁴⁸⁾.

Outras Manifestações

Dentro das outras manifestações de LEN destacam-se pneumonia, meningite asséptica, hidrocefalia, *miastenia gravis* e vasculite do sistema nervoso central, porém, ainda não está definido se tais manifestações fazem parte do reportório clínico do LEN ou se há uma associação casual ⁽⁴⁸⁾.

Tratamento

O atendimento conjunto do internista/reumatologista, cardiologista e obstetra é imperativo no diagnóstico e acompanhamento de gestantes cujo feto corra o risco de desenvolver bloqueio cardíaco.

O tratamento do LEN ainda não está estabelecido. Nas situações em que haja bloqueio cardíaco, é importante discriminar se o processo é irreversível e isolado ou representa uma actividade inflamatória recente e sistémica. O uso de corticóides fluorados – dexametasona ou betametasona –, que têm a capacidade de ultrapassar a barreira placentária apresenta eficácia preventiva ou atenuante nos casos de bloqueios incompletos (1º e 2º graus ou 2º/3º alternantes) ou ainda nos casos em que o feto encontra-se hidrópico. A corticoterapia, entretanto, não é eficaz nos casos de fetos com bloqueio de terceiro grau instalado. Deve-se ressaltar que o uso da corticoterapia na gestação não é isento de riscos, como atrás foi referido ⁽⁴⁵⁾.

O uso de imunoglobulina intravenosa em gestantes de alto risco para a síndrome foi sugerido como uma opção alternativa para a terapêutica da SLN, já que o seu uso combinado com corticóides apresentou um resultado promissor ⁽⁵⁰⁾. No entanto, são necessários outros estudos prospectivos para se estabelecer a sua real eficácia. Da mesma forma, a plasmaférese representa uma outra possibilidade terapêutica nos casos com hidrôpsia ⁽⁵¹⁾.

As lesões cutâneas da SLN devem apenas ser mantidas sob observação e, por apresentarem fotossensibilidade, devem ser protegidas da exposição à luz ultravioleta. O uso de fotoprotectores tópicos é indicado para essas crianças. Além disso, os recém-nascidos assintomáticos de mães com anticorpos anti-SSA/Ro também devem ser protegidos da exposição à luz. Quando a lesão é um pouco mais grave, pode-se aplicar hidrocortisona a 1%. O uso de anti-maláricos não está indicado, pois o quadro cutâneo na LEN é transitório ⁽⁴⁵⁾.

Conclusão

Com o aperfeiçoamento do diagnóstico e tratamento, o prognóstico das pacientes com LES melhorou em geral nos últimos anos. Similarmente, o aspecto das mulheres enquanto apresentavam esta doença está de longe mais optimista do que no passado. No entanto, o risco significativo de morbilidade para a mãe e para o seu filho ainda existe. Começando com um aconselhamento antes da concepção, uma cuidadosa e minuciosa abordagem com os cuidados da paciente e cooperação entre vários profissionais de saúde optimiza as possibilidades de uma gravidez com sucesso.

Em regra, as gestações lúpicas têm um aumento do risco de aborto espontâneo, morte fetal, RCIU, prematuridade e, pré-eclâmpsia/eclâmpsia. O grau de risco depende do número de factores incluindo a presença de nefrite lúpica, trombocitopenia, hipertensão, anticorpos anti-fosfolípidos e o grau de doença activa no momento da concepção. No entanto, tem havido alguma controvérsia na literatura sobre se as exacerbações do LES ocorriam mesmo durante a gravidez. O consenso é que a gravidez poderá exacerbar a actividade da doença. O papel da trombocitopenia em gestações lúpicas ainda requer que sejam feitos mais estudos nesse campo para sabermos exactamente o seu papel.

Mulheres com LES frequentemente necessitam de tratamento para controlar a doença durante a gravidez. É essencial que a doença materna esteja bem controlada antes de, durante e depois da gravidez, para assegurar os melhores resultados possíveis para a mãe e para o filho. Corticóides têm sido usados extensivamente e com segurança em pacientes com LES durante a gravidez. Existe uma experiencia razoável no uso de hidroxicloroquina e azatioprina durante a gravidez; não tem havido aumento de malformações congénitas nas crianças expostas. Metrotexato, micofenolato de mofetil e ciclosfosfamida são contra-indicados durante a gravidez devido ao seu efeito teratogénico.

Fármacos anti-trombóticos melhoram os resultados das gestações complicadas pelos aPL. No entanto, as dosagens exactas e duração da aspirina e heparina que optimiza os resultados fetais ainda não foram estabelecidos.

Mulheres com anticorpos anti-SSA/Ro e anti-SSB/La positivos apresentam um risco mais elevado de dar à luz um bebé que na altura do nascimento ou até após seis semanas apresente LEN. Geralmente as crianças com LEN apresentam anticorpos anti-SSA/Ro e anti-SSB/La. Esta doença

pode manifestar-se essencialmente por bloqueio cardíaco congénito, alterações cutâneas, hematológicas e hepato-biliares.

O LEN requer uma abordagem multidisciplinar, sendo essencial existir coordenação entre obstetras, neo-natologistas e cardiologistas pediátricos, de modo a detectar e intervir precocemente nas situações de risco. A avaliação cardiovascular seriada durante a gravidez e depois do parto é importante no sentido de otimizar a prestação de cuidados a estes doentes. Apesar do BAV congénito ser geralmente considerado permanente, pode existir recuperação espontânea para ritmo sinusal e, posteriormente, recorrência. Como tal, salienta-se a importância de um seguimento a longo prazo.

Referências bibliográficas

1. Kasper, Dennis L; Braunwald, Eugene; Fauci, Anthony S.; Hauser, Stephen L.; Longo, Dan L.; Jameson, Larry J.; Harrison, Medicina Interna; Mc Graw Hill; 16ª edição, 2006, págs. 2493-2496.
2. Vasconcelos Carlos, Epidemiologia clínica do Lúpus Eritematoso Sistémico no norte de Portugal, Porto: 2007 págs. 21-30, 130-132
3. <http://emedicine.medscape.com/article/332244-overview>
4. Evandro M. Klumb, L. M. Impacto da Nefrite sobre os Resultados Gestacionais de Mulheres com Lúpus Eritematoso Sistémico. Rio de Janeiro: Rev Bras Reumatol, (2005). v. 45, n. 3, p. 107-13.
5. Munther A. Khamasha, Systemic lupus erythematosus and pregnancy, Best Practice & Research Clinical Rheumatology 2006; vol.20, No 4, pp.685-694
6. Javier A. Cavallasca & Hugo A. Laborde & Hilda Ruda-Vega & Gustavo G. Nasswetter, Maternal and fetal outcomes of 72 pregnancies in Argentine patients with systemic lupus erythematosus (SLE), Clin Rheumatol (2008) 27:41-46
7. Boumpas DT, Austin HA, Vaughan EM et al. Risk for sustained amenorrhea in patients with systemic lupus erythematosus receiving intermittent pulse cyclophosphamide therapy. Annals of Internal Medicine 1993; 119: 366-369.
8. Sai Yan Yuen, Adriana Krizova, Janine M. Ouimet and Janet E. Pope, Pregnancy Outcome in Systemic Lupus Erythematosus (SLE) is Improving: Results from a Case Control Study and Literature Review The Open Rheumatology Journal, 2008, 2, 89-98
9. Petri M, Howard D, Repke J. Frequency of lupus flare in pregnancy. The Hopkins Lupus Pregnancy Center experience. Arthritis Rheum 1991; 34: 1538-45.
10. Ruiz-Irastorza G, Lima F, Alves J, 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.
11. Lockshin MD, Reinitz E, Druzin ML, Murrman M, Estes D. Lupus pregnancy. Case-control prospective study demonstrating absence of lupus exacerbation during or after pregnancy. Am J Med 1984; 77: 893-8.
12. Urowitz MB, Gladman DD, Farewell VT, Stewart J, McDonald J. Lupus and pregnancy studies. Arthritis Rheum 1993; 36: 1392-7.
13. Francisco Carmona, J. F. (1999). Obstetrical outcome of pregnancy in patients with systemic Lupus. European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology , 137-142
14. Eliza F. Chakravarty, M. I. (2005). Factors that predict prematurity and preeclampsia in pregnancies that are complicated by systemic lupus erythematosus. American Journal of Obstetrics and Gynecology , 192, 1897-1904.
15. A. Doria, A. T. (2008). Challenges of lupus pregnancies. Rheumatology , 47:iii9-iii12.
16. Cortes-Hernandez J, Ordi-Ros J, Paredes F, Casellas M, Castillo F, Vilardell-Tarres M. Clinical predictors of fetal and maternal outcome in systemic lupus erythematosus: a prospective study of 103 pregnancies. Rheumatology (Oxford) 2002; 41: 643-50.
17. Kari JA. Pregnancy outcome in connective tissue diseases. Saudi Med J 2001; 22: 590-4.
18. Moroni G, Quaglini S, Banfi G, et al. Pregnancy in lupus nephritis. Am J Kidney Dis 2002; 40: 713-20

19. Wong CH, Chen TL, Lee CS, Lin CJ, Chen CP. Outcome of pregnancy in patients with systemic lupus erythematosus. *Taiwan J Obstet Gynecol* 2006; 45: 120-3.
20. Carvalheiras Graziela, V. P. (2009). Pregnancy and systemic lupus erythematosus: review of clinical feature and outcome of 51 pregnancies at a single institution. 4-10.
21. De Bandt M, Palazzo E, Belmatoug N, et al. Outcome of pregnancies in lupus: experience at one center. *Ann Med Interne (Paris)* 2000; 151: 87-92.
22. Bobrie G, Liote F, Houillier P, Grunfeld JP, Jungers P. Pregnancy in lupus nephritis and related disorders. *Am J Kidney Dis* 1987; 9: 339-43.
23. Kobayashi N, Yamada H, Kishida T, et al. Hypocomplementemia correlates with intrauterine growth retardation in systemic lupus erythematosus. *Am J Reprod Immunol* 1999; 42: 153-9.
24. Tandon A, Ibanez D, Gladman DD, Urowitz MB. The effect of pregnancy on lupus nephritis. *Arthritis Rheum* 2004;50:3941-6
25. Soubassi L, Haidopoulos D, Sindos M et al. Pregnancy outcome in women with preexistinglupus nephritis. *J Obs Gynaecol* 2004;24:630-4.
26. Molad Y, Borkowski T, Monselise A, Ben-Haroush A, Sulkes J, Hod M, Feldberg D, Bar J. Maternal and fetal outcome of lupus pregnancy: a prospective study of 29 pregnancies. *Lupus* 2005;14:145-151.
27. Megan E. B. Clowse, M. M., Margaret Jamison, P., Evan Myers, M. M., & Andra H. James, M. M. (2008). A national study of the complications of lupus in pregnancy. *American Journal of Obstetrics & Gynecology* , 127e1-e6.
28. Josephine Patricia Dhar, M. a. (2006). Lupus and Pregnancy: Complex yet manageable. *Clinical Medicine and Research* , Volume 4, number 4: 310-321.
29. D. Le thi Huong, B. W.-B. (1997). OUTCOME OF PLANNED PREGNANCIES IN SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS]. *British Journal of Rheumatology* , 36: 772-777.
30. Chiong-Hee Wong, T.-L. C.-S.-J.-P. (2005). OUTCOME OF PREGNANCY IN PATIENTS WITH systemic lupus erythematosus. *Taiwanese J Obstet Gynecol* , vol45.no2.
31. Boumpas DT, Balow JE. Outcome criteria for lupus nephritis trials: a critical overview. *Lupus* 1998;7:622-629.
32. Carmona F, Font J, Cervera R, Munoz F, Cararach V, Balasch J. Obstetrical outcome of pregnancy in patients with systemic Lupus erythematosus. A study of 60 cases. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1999;83:137-142.
33. Wong KL, Chan FY, Lee CP. Outcome of pregnancy in patients with systemic lupus erythematosus. A prospective study. *Arch Intern Med* 1991;151:269-273.
34. Dhar JP, Essenmacher LM, Ager JW, Sokol RJ. Pregnancy outcomes before and after a diagnosis of systemic lupus erythematosus. *Am J Obstet Gynecol* 2005;193:1444-1455.
35. Asherson RA, Galarza-Maldonado C, Sanin-Blair J. The HELLP syndrome, antiphospholipid antibodies, and syndromes. *Clin Rheumatol* 2008;27:1-4.
36. Erkan D, Tincani A, Meroni P, Lockshin M. Practice questions/answers about antiphospholipid syndrome pregnancy. *Arthritis Rheum* 2007;56:S557.
37. Mok MY, Leung PY, Lao TH, et al. Clinical predictors of fetal and maternal outcome in Chinese patients with systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2004; 63: 1705-6.
38. Georgiou PE, Politi EN, Katsimbri P, Sakka V, Drosos AA. Outcome of lupus pregnancy: a controlled study. *Rheumatology (Oxford)* 2000; 39: 1014-9.

39. Chakravarty EF, Colon I, Langen ES, et al. Factors that predict prematurity and preeclampsia in pregnancies that are complicated by systemic lupus erythematosus. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 192:1897-904.
- Molad Y, Borkowski T, Monselise A, et al. Maternal and fetal outcome of lupus pregnancy: a prospective study of 29 pregnancies. *Lupus* 2005; 14: 145-51.
40. Carmona F, Font J, Cervera R, Munoz F, Cararach V, Balasch J. Obstetrical outcome of pregnancy in patients with systemic Lupus erythematosus. A study of 60 cases. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1999; 83: 137-42
41. Pierangeli SS, Harris EN. A quarter of a century in anticardiolipin antibody testing and attempted standardization has led us to here, which is? *Semin Thromb Hemost* 2008; 34 (4): 313-28.
42. Lee, S.-Y. K.-H. (2008). Prognosis of neonates in pregnant women with systemic lupus erythematosus. *Yonsei Med J* , 49(4): 515-520.
43. Østensen M, Khamashta M, Lockshin M et al. Anti-inflammatory and immunosuppressive drugs and reproduction. *Arthritis Res Ther* 2006;8:209.
44. Østensen M, Lockshin M, Doria A et al. Update on safety during pregnancy of biological agents and some immunosuppressive antirheumatic drugs. *Rheumatology* 2008;47(Suppl 3):iii28–31.
45. Jozélio Freire de Carvalho(1), V. d. (2005). Síndrome do Lúpus Neonatal. *Rev Bras Reumatol* , v. 45, n. 3, p. 153-60.
46. Lee, L. A. (2009). The clinical spectrum of neonatal lupus. *arch Dermatol Res* , 301: 107-110.
47. Raquel coelho, m. F. (2007). Lúpus neonatal. *Acta med Port* , 20: 229-232.
48. Ritsuko Kobayashi, S. M. (2009). Neonatal lupus erythematosus in Japan: A review of the literature. *Autoimmunity Reviews* 8 , 462-466
49. almon JE, Girardi G, Lockshin MD. The antiphospholipid syndrome as a disorder initiated by inflammation: implications for the therapy of pregnant patients. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2007;3:140–7.
50. Kaaja R, Julkunen H: Prevention of recurrence of congenital heart block with intravenous immunoglobulin and corticosteroid therapy:comment on the editorial by Buyon et al. *Arthritis Rheum* 48: 280-1,2003.
51. Miyakata S, Takeuchi K, Yamaji K, Kanai Y, Tsuda H, Takasaki Y:Therapeutic plasmapheresis for the prevention of congenital complete heart block associated with anti-SS-A/Ro antibody and anti-SS-B/ La antibody. *Ryumachi* 41: 726-35, 2001.

Agradecimentos

Neste momento em que chega ao fim tão importante etapa do meu percurso académico gostaria de deixar expresso o meu agradecimento a todos aqueles que, de forma directa ou indirecta, me apoiaram.

Ao Professor Doutor Carlos Vasconcelos pela disponibilidade manifestada na orientação deste trabalho.

À Doutora Ana Reinas pela ajuda na orientação deste trabalho.

Por fim, à minha família, pelo apoio em todos os momentos.