



FACULDADE DE MEDICINA  
UNIVERSIDADE DO PORTO

## MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

2009/2010

Ana Nunes Vieira

Lúpus Eritematoso Sistémico: factores  
preditivos de prognóstico materno-fetal

Junho, 2010

FMUP



FACULDADE DE MEDICINA  
UNIVERSIDADE DO PORTO

Ana Nunes Vieira

Lúpus Eritematoso Sistémico: factores  
preditivos de prognóstico materno-fetal

**Mestrado Integrado em Medicina**

**Área: Reumatologia**

**Trabalho efectuado sob a Orientação de:**

**Dr<sup>a</sup>. Iva Brito**

**Revista Científica: Arquivos de Medicina**

**Junho, 2010**

**FMUP**



**Nome:**Ana Nunes Vieira

**Endereço electrónico:**m04194@med.up.pt

**Título da Dissertação/Monografia/Relatório de Estágio:** Lúpus Eritematoso Sistémico: factores preditivos de prognóstico materno-fetal.

**Nome completo do Orientador:** Iva Humberta Oliveira de Brito

**Nome completo do Co-Orientador:**

---

**Ano de conclusão:** 2010

**Designação da área do projecto de opção:** Reumatologia

É autorizada a reprodução integral desta ~~Dissertação/Monografia/Relatório de Estágio~~ (*cortar o que não interessar*) apenas para efeitos de investigação, mediante declaração escrita do interessado, que a tal se compromete.

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, 20/04/2010

Assinatura: \_\_\_\_\_

Ana Nunes Vieira

Eu, Ana Nunes Vieira, abaixo assinado, nº mecanográfico 040801194, aluno do 6º ano do Mestrado Integrado em Medicina, na Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, declaro ter actuado com absoluta integridade na elaboração deste projecto de opção.

Neste sentido, confirmo que NÃO incorri em plágio (acto pelo qual um indivíduo, mesmo por omissão, assume a autoria de um determinado trabalho intelectual, ou partes dele). Mais declaro que todas as frases que retirei de trabalhos anteriores pertencentes a outros autores, foram referenciadas, ou redigidas com novas palavras, tendo colocado, neste caso, a citação da fonte bibliográfica.

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, 20/04/2010

Assinatura: \_\_\_\_\_

Ana Nunes Vieira

## **Lúpus Eritematoso Sistémico: factores predictivos de prognóstico materno-fetal**

## **Systemic Lupus Erythematosus: predictors of maternal and fetal prognosis**

\* Vieira, Ana Nunes

\* Aluna do 6º ano do Mestrado Integrado de Medicina da Faculdade de Medicina da Universidade do Porto.

### **Correspondência:**

Rua das Cavadas 178 r/chão prtº trás

4425-034 Maia

Telemóvel: 965488108

E-mail: m04194@med.up.pt

### **Agradecimentos:**

À Drª Iva Brito, orientadora desta monografia, pela disponibilidade e colaboração prestada.

### **Contagem de palavras:**

**Resumo: 101**

**Abstract: 104**

**Texto: 2984**

## **Resumo**

O lúpus eritematoso sistémico (LES) é uma doença auto-imune multissistémica que afecta sobretudo a mulher em idade reprodutiva. A gravidez na doente com LES constitui um factor de risco para complicações materno-fetais, algumas das quais potencialmente graves.

Estudos para avaliar as implicações da gravidez na doente com LES, consideraram factores de risco como HTA, trombocitopenia, anticorpos antifosfolipideos e doença activa, como predictivos de mau prognóstico materno-fetal. O reconhecimento destes factores é fundamental no seguimento da gravidez e na orientação terapêutica.

Este artigo pretende rever os factores predictivos de prognóstico materno-fetal, bem como abordar as especificidades do tratamento do LES na grávida.

**Palavras chave:** lúpus eritematoso sistémico, gravidez, factores predictivos.

## **Abstract**

Systemic lupus erythematosus (SLE) is a multissystemic autoimmune disease predominantly affecting women in reproductive age. Pregnancy in a SLE patient is a risk factor to maternal and fetal complications, some of them potentially serious.

Studies to measure the implications of pregnancy in SLE patients, recognized risk factors as hypertension, thrombocytopenia, antiphospholipid antibodies and active disease, and considered them predictors of poor maternal and fetal prognosis. The acknowledgment of these factors is fundamental to pregnancy follow-up and therapeutic counseling.

This article aims to review the maternal and fetal prognosis predictors, as well to outline best practices in the specificities SLE treatment and follow-up in pregnant.

**Key-words:** Systemic lupus erythematosus, pregnancy, predictors.

## Índice

Lista de Siglas.....	5
Lista de Quadros.....	5
Introdução.....	6
Material e Métodos.....	7
1. Lúpus Eritematoso Sistémico e Gravidez.....	8
2. Factores preditivos de prognóstico materno-fetal.....	10
2.1 Factores clínico-laboratoriais.....	10
2.2 Auto-anticorpos.....	12
2.3 Anticorpos antifosfolipídeos.....	13
3. Farmacoterapia durante a gravidez.....	15
Conclusão.....	18
Referências.....	20
Anexos.....	25

## **Lista de Siglas**

**LES** – Lúpus eritematoso sistémico

**RCIU** – Restrição de crescimento intra-uterino

**SAAF** – Síndrome dos anticorpos antifosfolípídeos

**ANA** – Anticorpo anti-nuclear

**CAR** - Colégio Americano de Reumatologia

**IAL-G** - Índice de actividade lúpica na gravidez

**AAF** – Anticorpos antifosfolípídeos

**HTA** – Hipertensão arterial

**BAV** – Bloqueio auriculoventricular

**AC** – Anticorpo anticardiolipina

**ACL** – Anticorpo anticoagulante lúpico

**HCQ** – Hidroxicloroquina

**IECAs** – Inibidores de enzima de conversão da angiotensina

## **Lista de Quadros**

**Quadro 1:** Critérios de classificação do LES segundo o CAR

**Quadro 2:** Índice de actividade lúpica na gravidez (IAL-G)

**Quadro 3:** Contra-indicações para a gravidez na mulher com LES

**Quadro 4:** Factores preditivos de mau prognóstico materno-fetal

## Introdução

O Lúpus Eritematoso Sistémico (LES) é uma doença auto-imune multissistémica que afecta predominantemente mulheres jovens e em idade reprodutiva. Deste modo, a gravidez no LES constitui um desafio ao clínico pelas graves complicações que podem surgir: agudização da doença, aborto, morte fetal, pré-eclâmpsia, restrição de crescimento intra-uterino (RCIU), entre outras (1,2). Factores como insuficiência renal, doença activa e afecção irreversível de vários órgãos são preditivos de maior morbidade e mortalidade materno-fetal (1,3). A presença de um síndrome dos anticorpos antifosfolipídeos (SAAF) associado ao LES (SAAF secundário) aumenta o risco de complicações obstétricas e mortalidade perinatal (4,5).

O prévio conhecimento dos riscos e co-morbilidades permite um melhor controlo da doença lúpica na gravidez. É importante que o seguimento destas pacientes se inicie no período pré-natal e seja efectuado por uma equipa multidisciplinar (1,2,6,7). Todos estes factores contribuíram, nas últimas décadas, para a melhoria no prognóstico e decréscimo na mortalidade materno-fetal (2). No entanto, persistem contra-indicações para uma gravidez na doente com lúpus (1).

Ao longo dos últimos anos vários têm sido os estudos desenvolvidos para averiguar a dualidade das interações entre o LES e a gravidez, bem como a sua melhor abordagem. Este estudo pretende proceder à revisão da literatura sobre esta temática, identificar as medidas preditivas de mau prognóstico materno-fetal, bem como os fármacos mais seguros e eficazes no controlo do LES e comorbilidades.

## **Material e Métodos**

A revisão foi efectuada utilizando artigos científicos, escritos em inglês ou português, de revistas indexadas nacionais e internacionais e publicadas entre o dia 1 de Janeiro de 2005 e o dia 30 de Setembro de 2009, obtidos na PubMed. As palavras-chave utilizadas foram “systemic lupus erythematosus”, “antiphospholipid syndrome”, “antiphospholipid antibody” e “pregnancy”. Para fundamentação teórica inicial foram utilizados artigos de revisão sobre o tema. Os artigos foram seleccionados segundo o impacto na prática clínica. Foram privilegiados os artigos referentes aos avanços diagnósticos e prognósticos da gravidez no LES, bem como os meios terapêuticos mais específicos nesta área.

## 1. Lúpus Eritematoso Sistémico e Gravidez

O LES é uma doença auto-imune multissistémica que afecta predominantemente o sexo feminino em idade pós-pubertária ou início da 4ª década de vida (8,9). As manifestações mais frequentes são as músculo-esqueléticas, muco-cutâneas e os sintomas constitucionais (febre, perda de peso e fadiga). A presença de anticorpos anti-nucleares (ANAs) e alterações hematológicas são aspectos analíticos comuns (9).

O diagnóstico de LES baseia-se na existência de 4 ou mais critérios dos apresentados pelo Colégio Americano de Reumatologia (CAR) (**Quadro 1**) (10).

O LES, como doença multissistémica, pode afectar qualquer órgão sendo a sua evolução inconstante e imprevisível, com períodos de maior actividade, intercalados com períodos de remissão (9). A gravidez parece constituir um factor de risco para o aumento da actividade no LES, pelo que a monitorização cuidada durante todo o período gestacional é imprescindível. Neste contexto, vários índices foram estudados, sendo o **índice de actividade lúpica na gravidez (IAL-G)**, um dos instrumentos mais sensíveis e específicos na avaliação das agudizações (**Quadro 2**). Quando comparado com a avaliação médica global mostrou ter igual sensibilidade (11). No IAL-G o peso relativo de cada item foi considerado, dependendo do tipo e gravidade das manifestações clínicas, do tratamento efectuado e dos dados laboratoriais. Sendo assim, as manifestações neurológicas, só por si são consideradas muito graves (grau 3) e o aumento exclusivo dos anticorpos anti-DNA e alterações do complemento são de menor valorização. O resultado final varia entre 0 e 2,26 e é obtido pela média aritmética de (a) a (d) dos vários grupos. A IAL-G considera como agudização valores superiores a 0,25 (12).

A avaliação da actividade da doença é um parâmetro fundamental no aconselhamento pré-concepcional. É no período pré-concepcional que se deve iniciar a pesquisa dos factores de risco de mau prognóstico e o planeamento do seguimento. Na presença de algumas comorbilidades, o médico deve mesmo contra-indicar a gravidez (**Quadro 3**) (1). As comorbilidades severas como a diabetes pré-gestacional, insuficiência renal e hipertensão

pulmonar, parecem estar presentes em grávidas mais velhas e de descendência Afro-Americana (13). Nestes casos a informação sobre os métodos contraceptivos mais eficazes e aplicáveis à doente, tem importância acrescida (14). Os anti-concepcionais orais estão contra-indicados em doentes com anticorpos antifosfolípídeos (AAF) positivos, por aumentarem o risco de fenómenos tromboembólicos vasculares, implicando o recurso a outros métodos anti-concepcionais (15).

## 2. Factores preditivos de prognóstico materno-fetal

### 2.1 Factores clínico-laboratoriais

As implicações do LES na gravidez e vice-versa têm sido alvo de vários estudos. A actividade do LES parece aumentar os riscos para o embrião, feto e recém-nascido. Por outro lado a gravidez parece aumentar a actividade da doença (7). Este último facto está relacionado, em parte, com a exposição aumentada a estrogénios no período gestacional, hormonas reconhecidas como deletérias no LES (16).

A grávida com LES está mais susceptível à agudização da doença no último trimestre da gravidez (17) e no período pós-parto (7). Uma agudização, nos 6 meses anteriores à concepção, parece ter valor preditivo para nova agudização durante a gravidez (18), pré-eclâmpsia (5,7,16,18), parto pré-termo (7) e aborto (5,7,16). Por outro lado, uma completa remissão da doença está associada a um baixo risco de complicações materno-fetais (6,18). Um estudo recente mostrou que apenas 10% das doentes com doença quiescente à concepção desenvolveu agudização, durante a gravidez ou no período pós-parto (19).

O atingimento renal, frequente no LES, é também preditivo de mau prognóstico materno-fetal. A nefropatia lúpica de longa duração incorre em maior risco de aborto espontâneo e morte perinatal, risco este aumentado na presença de nefrite activa (19,20), hipertensão arterial HTA (20,21) e AAF positivos (18). A nefrite lúpica estável nos 6 meses anteriores à concepção confere melhor prognóstico (18-20).

Nas doentes com nefrite lúpica diagnosticada antes da concepção, a presença de proteinúria superior a 1g/dia ou a taxa de filtração glomerular inferior a 60 ml/min/1,73m<sup>2</sup> constituem factores preditivos de agudização da doença renal (6). Perante uma doente com LES, sem atingimento renal anterior, a detecção de proteinúria superior a 500 mg/dia é indicativa de nefrite lúpica, *de novo*, quando presente no 1º trimestre de gravidez. A proteinúria neste período está correlacionada com um risco cerca de 2,6 vezes superior de aborto (4).

O maior desafio do diagnóstico de nefrite lúpica consiste no diagnóstico diferencial com a pré-eclâmpsia (18), distinção difícil e muitas vezes impossível (13). A hipertensão e a proteinúria são comuns a ambas as patologias. São a favor de nefrite lúpica a existência de: manifestações extrarenais (por exemplo envolvimento articular); serologias anormais (aumento do anticorpo anti-DNA); diminuição dos níveis de complemento; sedimento urinário activo, bem como resposta favorável à corticoterapia (19,22). Por outro lado, sinais como hiperuricemia, proteinúria, sem células ou cilindros na urina, e anormalidades das enzimas hepáticas aumentam o índice de suspeição de pré-eclâmpsia na doente com LES (23), sobretudo quando associada a nefrite lúpica activa (20), HTA crónica (22,24), trombocitopenia (18) ou AAF positivos (25-27). A distinção destas duas entidades é importante na medida em que o tratamento da pré-eclâmpsia (indução do parto) e nefrite lúpica (imunossupressão) são diferentes (13).

A restrição de crescimento intra-uterino (RCIU) é outra complicação obstétrica frequente nas doentes com LES, sobretudo quando estão presentes: doença activa, baixo nível de complemento, HTA (24) e/ ou AAF (24,26). A actividade da doença na altura da concepção, nomeadamente a presença de nefrite lúpica activa, está associada a maior incidência de RCIU (20).

O seguimento clínico frequente diminui a morbilidade associada a RCIU e a pré-eclâmpsia, complicações que estão associadas a redução do fluxo da artéria umbilical. Esta anomalia pode ser detectada eficazmente por eco-Doppler, a partir do 2º trimestre de gravidez. Nestas situações, a profilaxia com heparina de baixo peso molecular e aspirina provoca aumento do fluxo Doppler da artéria umbilical e favorece o crescimento fetal (28).

A HTA funciona também como preditivo de aborto (4) e prematuridade (7,18), na ausência de um controlo tensional eficaz (4).

O LES pode aumentar o risco de trombocitopenia na gravidez lúpica. A coexistência de um SAAF parece aumentar ainda mais a propensão para esta complicação hematológica (4). Perante uma grávida com LES e SAAF, o risco de trombocitopenia duplica relativamente

às doentes que não apresentam este síndrome (4). Este distúrbio hematológico está associado a aborto (4), perda fetal (4) e pré-eclâmpsia (18).

## 2.2 Auto-anticorpos

Os auto-anticorpos são mandatórios para o diagnóstico e seguimento dos doentes com LES. Anti-ANAs, anti-DNA, anti-Sm, anti-RNP, anti-SSA/Ro e anti-SSB/La podem ser detectados no estudo serológico destes doentes (29). Estes auto-anticorpos têm sido associados a complicações materno-fetais.

Os anticorpos anti-DNA são importantes na avaliação da actividade da doença, estão aumentados nas agudizações (7,19,22,23) e parecem estar associados a eventos tromboembólicos (30). Na doente grávida com LES são fundamentais para monitorizar a actividade da doença (7,19,22,23). O anticorpo anti-Sm é um marcador muito específico do LES, estando a sua presença associada a baixo peso ao nascimento (7).

Os auto-anticorpos que mais se correlacionam com complicações fetais são os anti-SSA/Ro e anti-SSB/La. A exposição *in utero* a estes auto-anticorpos, sobretudo os anticorpos anti-SSA/Ro (23), está associada ao aparecimento de bloqueio auriculoventricular (BAV) (31,32). Esta complicação cardíaca desenvolve-se entre a 16<sup>a</sup> e a 26<sup>a</sup> semanas de gestação e está associada a maior mortalidade e morbidade fetal. Assim, o seu despiste deve iniciar-se antes da 16<sup>a</sup> semana de gestação, de forma a detectar BAV de 1<sup>o</sup> grau (31). Vários foram os métodos estudados para a detecção precoce de BAV (32), sendo o cinetocardiograma fetal aquele que mostrou maior sensibilidade (31,32). O diagnóstico atempado de BAV tem interesse, já que o tratamento com corticoesteróides fluorados nestas condições pode evitar a progressão para BAV completo (31). De referir também a associação entre o anticorpo anti-SSB/ La, aborto espontâneo e morte fetal (7) assim como a associação entre o anticorpo anti-SSA/Ro e o aborto recorrente (30).

O lúpus neonatal é um distúrbio raro e multissistémico (32). As manifestações clínicas mais características são rash cutâneo eritematoso, colestase e insuficiência hepática

fulminante, trombocitopenia, pancitopenia e cardiomiopatia (23). O curso do lúpus neonatal é geralmente transitório, pois está dependente da persistência de auto-anticorpos maternos na circulação neonatal, os quais desaparecem até ao 8º mês de vida (32).

### **2.3 Anticorpos antifosfolídeos**

A existência de um síndrome dos anticorpos antifosfolídeos (SAAF) ou a presença de anticorpos antifosfolídeos (AAF) na grávida, comportam desfechos obstétricos desfavoráveis, entre eles: aborto (23,30,33), RCIU (24,26,28), parto pré-termo (7), pré-eclâmpsia (25-27) e morte fetal (4,7,23). O risco de fenómeno tromboembólico ou complicação obstétrica é inferior nos doentes sem episódio anterior ou doença auto-imune concomitante (34). A presença de LES e SAAF secundário está associada a um risco de morte materna perinatal 3 vezes superior ao das grávidas que apresentam apenas LES (5). Este é um indicador importante na medida em que 20 a 40% das doentes com LES têm doseamento positivo para AAF (35).

Na prática clínica os auto-anticorpos anticardiolipina (AC), anticoagulante lúpico (ACL) e anti- $\beta$ 2-glicoprotéina I são os mais utilizados no diagnóstico do SAAF (35). O ACL é mais específico de SAAF e o AC, o mais sensível (30). Classicamente os anticorpos IgG e IgM ACL e AC são associados às complicações clínicas do SAAF anteriormente referidas (36). No entanto, outros AAF, como os anti- $\beta$ 2-glicoprotéina I, também aumentam a probabilidade destas complicações. Os níveis persistentemente elevados de IgG e IgM anti- $\beta$ 2-glicoprotéina I, foram associados a trombose venosa e arterial, respectivamente (36). O IgM anti- $\beta$ 2-glicoprotéina I foi também associado a morte fetal (7).

Para além dos AAF referidos, uma variedade de proteínas plasmáticas, denominadas proteínas de ligação a fosfolídeos, foram reconhecidas como alvos deste auto-anticorpos. Um estudo mostrou a existência de um AAF anti – FXII em muitos pacientes com LES. A sua presença foi associada a fenómenos tromboembólicos vasculares, aborto espontâneo e morte fetal (33).

O risco de eventos tromboembólicos durante a gravidez não está apenas associado aos AAF. *Clowse et al* reforçaram a importância do aconselhamento sobre o tabagismo, imobilização e HTA como factores de risco para fenómenos tromboembólicos nas grávidas com LES (13).

A presença de auto-anticorpos característicos do LES e AAF na circulação materno-fetal provoca dano placentário e afecta o desenvolvimento do feto. Assim, para além da monitorização dos auto-anticorpos do LES e dos AAF, a redução de Gonodotrofina Coriónica Humana  $\beta$ , segregada pela placenta, parece constituir um bom marcador do dano placentário e da tendência para aborto recorrente e trombose vascular (30).

### 3. Farmacoterapia durante a gravidez

As implicações das medidas de intervenção terapêutica durante a gravidez na doente lúpica são inúmeras. Muitos dos efeitos adversos estão relacionados com a teratogenicidade da farmacoterapia. A utilização de corticoterapia, azatioprina e mais recentemente de ciclosporina, é consensualmente aceite no tratamento do LES com elevada actividade durante a gravidez (37). A corticoterapia em altas doses no período pré-concepcional e durante a gravidez está associada a maior risco de HTA, diabetes (13) e prematuridade (18,21), sem afectar a longo prazo a imunocompetência dos recém-nascidos. (38).

A hidroxicloroquina (HCQ) é tradicionalmente utilizada no tratamento do LES favorecendo a prevenção da trombose (39), nefrite lúpica, atingimento do sistema nervoso central, bem como de outros órgãos (39-41). A sua utilização durante a gravidez também provou eficácia na redução da actividade da doença (5), sem haver comprometimento fetal. As grávidas que mantêm o tratamento com HCQ mostram melhor controlo da doença do que aquelas que o interrompem imediatamente antes da gravidez ou durante a mesma (42). A HCQ parece ter interesse acrescido nas doentes que apresentam concomitantemente SAAF, pela sua eficácia na prevenção de fenómenos tromboembólicos (40).

Quando esta medicação se mostra ineficaz, é necessário recorrer a terapias mais agressivas. A ciclofosfamida é um fármaco manifestamente eficaz no tratamento das complicações major do LES. No entanto, a utilização durante a gravidez é restrita, ou mesmo contra-indicada, devido à sua teratogenicidade e elevado risco de morte fetal (43).

Novas terapias têm sido propostas para o tratamento da grávida com LES. Nas doentes lúpicas com abortos espontâneos de repetição, a terapia intravenosa com imunoglobulinas parece ser segura e efectiva a diminuir o índice de actividade da doença durante a gravidez. Os níveis de complemento e de anticorpos também tendem a normalizar (37,44).

*Micheloud et al* propuseram uma combinação de Etanercept (anti-TNF- $\alpha$ ), plasmaferese e altas doses de imunoglobulinas intravenosas no tratamento das doentes

com nefrite lúpica severa, refractária e potencialmente fatal (45). No entanto, como o Etanercept pode atravessar a barreira placentária não deve ser utilizado de forma indiscriminada (37). Nos doentes com nefrite lúpica de longa duração a administração de baixa dose de aspirina melhora o prognóstico (6).

Altos níveis de prolactina e aumento do anticorpo anticoagulante lúpico em doentes grávidas com LES e SAAF foi associado a aumento da actividade da doença, parto pré-termo e baixo peso ao nascimento (46). Um estudo propõe a bromocriptina, inibidor da secreção de prolactina, como fármaco eficaz na prevenção das complicações materno-fetais neste contexto (47).

Para além da farmacoterapia que permite controlar a actividade do LES, é necessário tratar as co-morbilidades. A HTA diagnosticada antes ou durante a gravidez implica sempre iniciar terapêutica. Quando o seu diagnóstico é efectuado anteriormente à concepção é fundamental continuar o tratamento. No entanto, a utilização de inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECAs) deve ser descontinuada e substituída por outro anti-hipertensor, dado o seu efeito teratogénico (4).

A informação referente ao perfil serológico da doente grávida com lúpus fornece dados importantes para orientar o tratamento. Recomendações específicas para os doentes com LES e SAAF foram estabelecidas (3). O tratamento do SAAF/AAF subjacente permite diminuir o risco de pré-clâmpsia (25,27), aborto (23,30), RCIU (24,26,28), parto pré-termo (7) e morte fetal (4,7,23). O padrão no tratamento e profilaxia das grávidas com LES baseia-se na heparina de baixo peso molecular e na aspirina em baixa dose (3,27,34). O uso de varfarina está desaconselhado durante a gravidez pela sua teratogenicidade, sendo seguro no aleitamento (34).

Um estudo recente efectuado em Portugal, mostrou que as grávidas com LES, que apresentam simultaneamente AAF (quer tenham SAAF ou não), quando tratadas com baixa dose de aspirina (100 mg/dia) e heparina de baixo peso molecular em dose profiláctica, tem um prognóstico sobreponível ao das grávidas que não apresentam estes auto-anticorpos (25).

O **Quadro 4** resume os factores preditivos de prognóstico materno-fetal mais estudados.

## Conclusão

O prognóstico da gravidez em doentes com LES tem melhorado significativamente nos últimos anos, especialmente devido aos avanços na monitorização e tratamento. A avaliação pré-gestacional dos factores de risco e o seguimento frequente destas doentes melhora significativamente o prognóstico materno-fetal.

Os factores preditivos de prognóstico devem ser avaliados na pré-concepção e monitorizados durante a gravidez. Na presença de doença activa a decisão de uma eventual gravidez deve ser desencorajada. Quando há atingimento renal é fundamental avaliar o seu estadio. A proteinúria e a HTA são factores preditivos de nefrite lúpica activa e pré-eclâmpsia, sendo essencial diferenciar as duas situações, ou detectar a sua co-existência. Quando estão presentes AAF, o tratamento com baixa dose de aspirina e heparina de baixo peso molecular deve ser iniciado, de modo a prevenir complicações tromboembólicas e obstétricas. É importante referir que estas gestações comportam riscos não terminam com o fim da gravidez, sendo necessário o seguimento pós-parto.

O feto deve ser regularmente monitorizado, especialmente nas gravidezes de alto risco. O eco-Doppler parece ser relevante na detecção de RCIU. As doentes com anti-SSA/Ro e/ou anti-SSB/La devem efectuar rastreio de BAV com cinetocardiograma fetal.

A farmacoterapia da doente grávida tem algumas particularidades. Na maioria dos casos a agudização da doença durante a gravidez pode ser tratada de forma segura. Fármacos como a azatioprina, ciclosporina e corticóides são utilizados com segurança no tratamento de manutenção e de agudização. A HCQ é utilizada na prevenção de agudizações na grávida, com efectividade e segurança. A ciclofosfamida deve ser prontamente contra-indicada pelo seu potencial teratogénico. Para além da prevenção e tratamento das situações agudas é fundamental o tratamento das comorbilidades.

Apesar da crescente investigação e dos avanços verificados nesta área, muitos dos novos factores preditivos e medidas terapêuticas referidos nesta revisão carecem de maior esclarecimento e fundamentação. Assim, novos estudos multidisciplinares são necessários

para actualizar as recomendações e linhas de orientação terapêutica na abordagem da doente grávida com LES.

## Referências

1. Ruiz-Irastorza G, Khamashta MA. Managing lupus patients during pregnancy. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2009; 23:575-585.
2. Witter FR. Management of the high-risk lupus pregnant patient. *Rheum Dis N Am* 2007; 33:253-265.
3. Bertsias G, Ioannidis JPA, Boletis J, Bombardieri S, Cervera R, Dostal C, et al. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. Report of a Task Force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics. *Ann Rheum Dis* 2008; 67:195-205.
4. Clowse MEB, Magder LS, Witter F, Petri M. Early risk factors of pregnancy loss in lupus. *Obstet Gynecol* 2006; 107: 293-299.
5. Clowse MEB, Magder LS, Witter F, Petri M. The impact of increased lupus activity on obstetric outcomes. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 514-521.
6. Imbasciati E, Tincani A, Gregorini G, Doria A, Moroni G, Cabiddu G, Marcelli D. Pregnancy in women with pre-existing lupus nephritis: predictors of fetal and maternal outcome. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24:519-525.
7. Molad Y, Borkowski T, Monselise A, Ben-Haroush A, Sulkes J, Hod M, et al. Maternal and fetal outcome of lupus pregnancy: a prospective study of 29 pregnancies. *Lupus* 2005; 14:145-151.
8. Petri M. Sex hormones and systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2008; 17:412-415.
- 9 - D'Cruz DP, Khamashta MA, Hughes GRV. Systemic lupus erythematosus. *Lancet* 2007; 369:587-596.
10. Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1997; 40:1725.
11. Ruiz-Irastorza G, Khamashta MA, Gordon C, Lockshin MD, Johns KR, Sammaritano L, Hughes GRV. Measuring systemic lupus erythematosus activity during pregnancy: validation of the lupus activity index in pregnancy scale. *Arthritis Rheum* 2004; 51:78-92.

12. Buyon JP, Kalunian KC, Ramsey-Goldman R, Petri MA, Lockshin MD, Ruiz-Irastorza G, Khamashta M. Assessing disease activity in SLE patients during pregnancy. *Lupus* 1999; 8:677-684.
13. Clowse EBM, Jamison M, Myers E, James AH. A national study of the complications of lupus in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2008; 199:127-132.
14. Schwarz EB, Manzi S. Risk of unintended pregnancy among women with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2008; 59:863-866.
15. Choojitarom K, Verasertriyom O, Totemchokchyakarn K, Nantiruj K, Sumethkul V, Janwityanujit S. Lupus nephritis and Raynaud's phenomenon are significant risk factors for vascular thrombosis in SLE patients with positive antiphospholipid antibodies. *Clin Rheumatol* 2008; 27:345-51.
16. Andrade RM, McGwin G Jr, Alarcón GS, Sanchez ML, Bertoli AM, Fernández M, et al. Predictors of post-partum damage accrual in systemic lupus erythematosus: data from LUMINA, a multiethnic US cohort (XXXVIII). *Rheumatology* 2006; 45:1380-1384.
17. Cavallasca JA, Laborde HA, Ruda-Vega H, Nasswetter GG. Maternal and fetal outcomes of 72 pregnancies in Argentine patients with systemic lupus erythematosus. *Clin Rheumatol* 2008; 27:41-46.
18. Chakravarty EF, Colón I, Langen ES, Nix DA, El-Sayed YY, Genovese MC, Druzin ML. Factors that predict prematurity and preeclampsia in pregnancies that are complicated by systemic lupus erythematosus. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 192:1897-1904.
19. Wagner SJ, Craici I, Reed D, Norby S, Bailey K, Wiste HJ, et al. Maternal and fetal outcomes in pregnant patients with lupus nephritis. *Lupus* 2009; 18:342-347.
20. Rahman FZ, Rahman J, Al-Suleiman SA, Rahman MS. Pregnancy outcome in lupus nephropathy. *Arch Gynecol Obstet* 2005; 271:222-226.
21. Andrade R, Sanchez ML, Alarcón GS, Fessler BJ, Fernández M, Bertoli AM, et al. Adverse pregnancy outcomes in women with systemic lupus erythematosus from a multiethnic US cohort: LUMINA (LVI). *Clin Exp Rheumatol* 2008; 26:268-274.

22. Ergman 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; 193:1676-1679.
23. Molad Y. Systemic lupus erythematosus and pregnancy. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2006; 18:613-617.
24. Whitelaw DA, Hall D, Kotze T. Pregnancy in systemic lupus erythematosus: a retrospective study from a developing community. *Clin Rheumatol* 2008; 27:577-580.
25. Cordeiro A, Lermann R, Ambrósio P, Nogueira I, Serrano F. Gravidez e anticorpos antifosfolípidos em doentes com lúpus eritematoso sistémico: uma avaliação do prognóstico. *Acta Reumatol Port* 2009; 34:486-491.
26. Nodler J, Moolamalla SR, Ledger EM, Nuwayhid BS, Mulla ZD. Elevated antiphospholipid antibody titers and adverse pregnancy outcomes: analysis of a population-based hospital dataset. *BMC Pregnancy Childbirth* 2009; 9:11.
27. Mecacci F, Bianchi B, Pieralli A, Mangani B, Moretti A, Cioni R, et al. Pregnancy outcome in systemic lupus erythematosus complicated by anti-phospholipid antibodies. *Rheumatology* 2009; 48:246-249.
28. Le Thi Huong D, Wechsler B, Vauthier-Brouzes D, Duhaut P, Costedoat N, Andreu MR, et al. The second trimester Doppler ultrasound examination is the best predictor of late pregnancy outcome in systemic lupus erythematosus and/or the antiphospholipid syndrome. *Rheumatology* 2006; 45:332-338.
29. D’Cruz DP. Systemic lupus erythematosus. *BMJ* 2006; 332:890-894.
30. Schwartz N, Shoenfeld Y, Barzilai O, Cervera R, Font J, Blank M, et al. Reduced placental growth and hCG secretion in vitro induced by antiphospholipid antibodies but not by anti-Ro or anti-La: studies on sera from women with SLE/PAPS. *Lupus* 2007; 16:110-120.
31. Rein AJJT, Mevorach D, Perles Z, Gavri S, Nadjari M, Nir A, Elchalal U. Early diagnosis and treatment of atrioventricular block in the fetus exposed to maternal anti-SSA/Ro-SSB/La antibodies: a prospective, observational, fetal kinetocardiogram based study. *Circulation* 2009; 119:1867-1872.

32. Mevorach D, Elchalal U, Rein AJJT. Prevention of complete heart block in children of mothers with anti-SSA/Ro and anti-SSB/La autoantibodies: detection and treatment of first-degree atrioventricular block. *Curr Opin Rheumatol* 2009; 21:478-482.
33. Bertolaccini ML, Mepani K, Sanna G, Hughes GRV, Khamashta MA. Factor XII autoantibodies as a novel marker for thrombosis and adverse obstetric history in patients with systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2007; 66:533-536.
34. Tuthill JI, Khamashta MA. Management of antiphospholipid syndrome. *J Autoimmun* 2009; 33:92-98.
35. Giles I, Rahman A. How to manage patients with systemic lupus erythematosus who are also antiphospholipid antibody positive. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2009; 23:525-537.
36. Danowski A, Kickler TS, Petri M. Anti- $\beta$ 2-glycoprotein I: prevalence, clinical correlations, and importance of persistent positivity in patients with antiphospholipid syndrome and systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2006; 33:1775-1779.
37. Østensen M, Khamashta M, Lockshin M, Parke A, Brucato A, Carp H, et al. Anti-inflammatory and immunosuppressive drugs and reproduction. *Arthritis Res Ther* 2006; 8:209.
38. Biggioggero M, Borghi MO, Gerosa M, Trespidi L, Cimaz R, Meroni PL. Immune function in children to mothers with autoimmune diseases and exposed in utero to immunosuppressants. *Lupus* 2007; 16:651-656.
39. Ruiz-Iraztorza G, Egurbide MV, Pijoan JI, Garmendia M, Villar I, Martinez-Berriotxoa A, et al. Effect of antimalarials on thrombosis and survival in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2006; 15:577-583.
40. Fessler BJ, Alarcón GS, McGwin GJ, Roseman J, Bastian HM, Friedman AW, Baethge BA, Vilá L, Reveille JD. Systemic lupus erythematosus in three ethnic groups XVI. Association of Hydroxychloroquine use with reduced risk of damage accrual. *Arthritis Rheum* 2005; 52:1473-1480.
41. Alarcón GS, McGwin G, Bertoli AM, Fessler BJ, Calvo-Alén J, Bastian HB, Vilá LM, Reveille JD. Effect of hydroxychloroquine on the survival of patients with systemic lupus

erythematosus: data from LUMINA, a multiethnic US cohort (LUMINA L). *Ann Rheum Dis* 2007; 66:1168-1172.

42. Clowse MEB, Magder L, Witter F, Petri M. Hydroxychloroquine in lupus pregnancy. *Arthritis Rheum* 2006; 54:3640-3647.

43. Clowse MEB, Madger L, Petri M. Cyclophosphamide for lupus during pregnancy. *Lupus* 2005; 14:593-597.

44. Perricone R, De Carolis C, Kröegler B, Greco E, Giacomelli R, Cipriani P, Fontana L, Perricone C. Intravenous immunoglobulin therapy in pregnant patients affected with systemic lupus erythematosus and recurrent spontaneous abortion. *Rheumatology* 2008; 47:646-651.

45. Micheloud D, Nuño L, Rodríguez-Mahou M, Sánchez-Ramón S, Ortega MC, Junco E, et al. Efficacy and safety of etanercept, high-dose intravenous gammaglobulin and plasmapheresis combined therapy for lupus diffuse proliferative nephritis complicating pregnancy. *Lupus* 2006; 15:881-885.

46. Jara LJ, Pacheco-Reyes H, Medina G, Angeles U, Cruz-Cruz P, Saavedra MA. Prolactin levels are associated with lupus activity, lupus anticoagulant, and poor outcome in pregnancy. *Ann N Y Acad Sci* 2007; 1108:218-226.

47. Jara LJ, Cruz-Cruz P, Saavedra MA, Medina G, García-Flores A, Angeles U, Miranda-Limón JM. Bromocriptine during pregnancy in systemic lupus erythematosus. *Ann N Y Acad Sci* 2007; 1110:297-304.

## Anexos

### Quadro 1: Critérios de classificação do LES segundo o CAR

1. Rash Malar
2. Rash discóide
3. Fotossensibilidade
4. Úlceras orais/ nasofaríngeas
5. Artrite não erosiva envolvendo duas ou mais articulações periféricas
6. Serosite: pleurite e/ ou pericardite
7. Envolvimento renal: proteinúria persistente > 0,5 g/ 24h ou cilindros celulares
8. Envolvimento neurológico: convulsões ou psicose
9. Envolvimento hematológico: anemia hemolítica, leucopenia < 4000/mm <sup>3</sup> em duas ou mais ocasiões, linfopenia < 1500/ mm <sup>3</sup> em duas ou mais ocasiões, ou trombocitopenia < 100,000/mm <sup>3</sup>
10. Envolvimento imunológico: anticorpo anti-DNA, anticorpo anti-Sm ou anticorpos antifosfolípídeos
11. Anticorpos antinucleares

Adaptado de *Hochberg* (10).

**Quadro 2:** Índice de actividade lúpica na gravidez (IAL-G)

<b>Grupo 1</b> Manifestações clínicas pouco severas	Febre	0	1		
	Rash	0		2	
	Artrite	0		2	3
	Serosite	0	1	2	3
(a) Média:					
<b>Grupo 2</b> Manifestações clínicas severas do LES	Neurológico	0			3
	Renal	0		2	3
	Pulmão	0			3
	Hematológico	0	1	2	3
	Vasculite	0			3
	Miosite	0		2	
(b) Máximo:					
<b>Grupo 3</b> Alterações na medicação	Prednisona (>0,25mg/kg), NSAIDs, HCQ	0	1	2	3
	Imunossupressor	0			3
	(c) Média:				
<b>Grupo 4</b> Dados laboratoriais	Proteinúria	0	1	2	3
	Anti-DNA	0	1	2	
	C3, C4	0	1	2	
(d) Média:					
Resultado IAL-G = (a+b+c+d)/4					

Adaptado de *Buyon et al* (12).

**Quadro 3:** Contra-indicações para a gravidez na mulher com LES

---

- Hipertensão pulmonar severa.
- Doença restritiva pulmonar severa.
- Insuficiência renal crónica.
- Pré-eclâmpsia ou HELLP (hemólise, enzimas hepáticas elevadas e plaquetas baixas) prévios mesmo quando tratada com aspirina ou heparina.
- AVC nos 6 meses anteriores.
- Agudização do LES nos 6 meses anteriores.
- Insuficiência cardíaca.

---

Adaptado de *Ruiz-Irastorza et al (1)*.

**Quadro 4:** Factores preditivos de mau prognóstico materno-fetal

<b>Factores de risco</b>	<b>Complicações</b>
Doença activa*	- Prematuridade - Pré-eclâmpsia - Aborto
Nefrite lúpica activa**	- Aborto - Morte perinatal - Pré-eclâmpsia
Proteinúria	- Agudização de nefrite lúpica - Pré-eclâmpsia
HTA	- Agudização de nefrite lúpica - Pré-eclâmpsia - RCIU - Aborto
Trombocitopenia	- Pré-eclâmpsia - Aborto - Perda fetal
Auto-anticorpos	- Aborto - Morte fetal - Lupus neonatal -BAV
Anticorpos antifosfolípídeos	- Agudização da nefrite lúpica - Pré-eclâmpsia - RCIU - Aborto - Morte fetal - Trombose vascular

---

	- Prematuridade
Altas doses de corticóides	- Diabetes
	- HTA

---

---

\* Doença estável durante os 6 meses anteriores à concepção confere prognóstico mais favorável.

\*\* Nefrite lúpica quiescente apresenta melhores resultados.

---

---