



GRAVIDEZ EM DOENTES COM
LÚPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO.
ANÁLISE DE UMA DÉCADA

Andreia Antunes
Sofia Franco
Eugénia Malheiro
Maria de São José
Vitor Rosete

Maternidade Doutor Daniel de Matos, Coimbra

RESUMO

Introdução: O Lúpus Eritematoso Sistémico (LES) é uma doença auto-imune que afecta preponderantemente mulheres em idade fértil. O efeito que a gravidez tem no curso da doença é controverso, e a evolução da doença por surtos de reactivação pouco previsíveis dificultam a avaliação do risco individual. Mas a evolução terapêutica e o controlo laboratorial cada vez mais preciso, melhoraram significativamente o prognóstico materno-fetal.

Objectivos: Descrever a evolução clínica da gravidez na doente com LES, identificando os factores clínicos, laboratoriais e terapêuticos com influência no prognóstico materno e fetal.

Métodos: Efectuou-se um estudo retrospectivo de todas as gestações de mulheres com LES orientadas na Maternidade Daniel de Matos nos últimos 10 anos, desde Janeiro de 1991.

Resultados: Um total de 16 gestações em 12 mulheres com LES, foram orientadas na Maternidade Daniel de Matos no período em estudo. 56% (n=9) estavam em remissão na altura da concepção, enquanto 44% (n=7) apresentavam doença activa, tendo-se verificado reactivação em 38% (n=6) dos casos. A taxa de perda fetal foi de 12,5% (n=2), e incluiu; um caso de aborto terapêutico e outro de morte fetal às 28 semanas, tendo ambos ocorrido em grávidas com nefrite lúpica. Dos 14 nados vivos (87,5%), 57% eram prematuros (n=8), 71% tinham baixo peso (n=10), mas nenhum teve lúpus neonatal ou malformações congénitas.

Conclusões: Muitas das gestações em mulheres com LES, evoluem favoravelmente, mas o prognóstico fetal agrava-se se a doença estiver activa na altura da concepção, pelo que a doente com LES deve estar correctamente informada do momento adequado da concepção, de modo a receber desde o início da gestação uma vigilância multidisciplinar.

Palavras-Chave: Lúpus Eritematoso Sistémico; Gravidez; Resultados Neonatais.

ABSTRACT

Background: Systemic Lupus Erythematosus (SLE) is an auto-immune disease which has predilection for women in the childbearing age. The effect of pregnancy on the course of maternal disease is controversial, and the unpredictable course of the disease makes it difficult to evaluate the risk for any one pregnancy. However, as better disease control is achieving, better seems to be the pregnancy prognosis for both the mother and the foetus.

Objective: To describe the clinical outcome of pregnancy in Lupus patients and to identify the clinical and serological factors that would predict the maternal and foetus prognosis.

Methods: We retrospectively reviewed the obstetrical performance and outcome of every pregnancy in LES woman that occurred in our Maternity during the past ten years, from January 1991.

Results: A total of 16 pregnancies from 12 women with SLE, were attended at our Maternity, during the study period.

At the time of conception, just 56% (n=9) were in remission phase, and 44% (n=7) had active disease. Six out of sixteen of SLE mothers (38%), were characterized by disease exacerbation. The total fetal loss rate was 12,5% (n=2), including one therapeutic abortion and one stillbirth, both mothers had active nephritis. Of live births (87,5%, n=14), almost half (53%) were premature (n=8), 71% had low birth weight (n=10), but none of the 14 neonates had neonatal lupus or congenital malformations.

Conclusions: Most lupus pregnancies do well, but there is an increased incidence of adverse fetal outcome if the lupus activity is not well controlled at the time of conception, so every women with SLE should be informed of this fact, and to received from the beginning of pregnancy a multidisciplinary intervention.

Key-Words: Systemic Lupus Erythematosus; Pregnancy; Fetal Outcome

GRAVIDEZ EM DOENTES COM LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO. ANÁLISE DE UMA DÉCADA

Andreia Antunes*, Sofia Franco*, Eugénia Malheiro**, Maria de São José**, Vitor Rosete***

Introdução

O Lúpus Eritematoso Sistémico (LES) é uma doença auto-imune de causa desconhecida, caracterizada pela produção de auto-anticorpos múltiplos, dirigidos contra vários componentes celulares (núcleo, citoplasma, desoxiribonucleótidos, histonas, membrana celular), originando uma inflamação estéril a nível dos tecidos conjuntivos (cutâneo, articular, renal e vascular). Afecta sobretudo mulheres em idade reprodutiva (prevalência de 1/500)¹, não afectando a fertilidade dessas mulheres pelo que, frequentemente, ocorre gravidez². Não existe ainda consenso relativamente aos efeitos que a doença poderá ter na gravidez, nem de que modo a gravidez poderá influenciar a evolução da doença.

Vários factores foram apontados como influenciando adversamente o prognóstico materno-fetal, entre eles refere-se: a actividade da doença, o envolvimento renal^{3,4}, a hipertensão⁵, a história de abortos de repetição, os anticorpos antifosfolípidos, linfotóxicos, Ro/SSB e antiLa/SSB^{6,7}.

Contudo, é do consenso geral que a gravidez em doentes com LES tem melhor prognóstico quando a concepção ocorre em períodos de aquiescência da doença e, se existir nefrite, esta deve estar em remissão há pelo menos 6 meses².

Os estudos iniciais apontavam um risco materno e fetal elevado; contudo, estudos mais recentes descrevem influências menos preocupantes⁸.

Objectivo

Descrever a evolução clínica da gravidez na doente com LES, identificando os factores clínicos, labo-

ratoriais e terapêuticos com influência no prognóstico materno e fetal

Material e Métodos

Estudo descritivo, por análise retrospectiva dos processos clínicos das grávidas com LES orientadas na MDM desde Janeiro de 1991 até Dezembro de 2000.

Pretende-se analisar os parâmetros seguintes^{9,10}

- Actividade da doença na gravidez
- Terapêuticas em curso durante a gravidez
- Exacerbação clínica/laboratorial da doença durante a gravidez puerpério
- Morbilidade materno-fetal
- Factores de prognóstico

Todas as grávidas tinham diagnóstico de LES prévio à gestação, esse diagnóstico foi efectuado por reumatologista, de acordo com os critérios do Colégio Americano de Reumatologia¹⁰. Todas as grávidas foram orientadas para a consulta de obstetrícia, sendo a vigilância clínica efectuada paralelamente por obstetra e reumatologista. A maioria das mulheres não efectuou avaliação pré-concepcional (apenas em dois casos existia conhecimento e acordo do reumatologista assistente para a gravidez).

A descrição da actividade do LES foi efectuada de acordo com os critérios propostos para o uso das «Guidelines» da SELENA SLEDAI modificados para aceder à actividade da doença na gravidez, i. é, o índice SLEPDAI⁴. Os critérios utilizados para caracterizar a reactivação incluíram o aparecimento de novos sinais ou sintomas num órgão ou sistema previamente normal.

Consideramos como factores de prognóstico desfavorável: agravamento ou reactivação persistente e não revertido pela terapêutica médica, em órgão ou sistema, durante a gestação ou até 6 semanas após o parto, mortalidade materna, embrioná-

* Internas do Internato Complementar de Ginecologia e Obstetrícia

** Assistentes Hospitalares de Ginecologia e Obstetrícia

*** Chefe de Serviço de Ginecologia e Obstetrícia
Maternidade Doutor Daniel de Matos, Coimbra

Quadro I. Características Clínicas Maternas e Neonatais

	Média	Desvio Padrão	Intervalo
Idade	26,5	4,5	17-34 anos
Idade de diagnóstico lúpus	20,4	4,6	12-29 anos
Tempo de doença	5,4	2,8	2-12 anos
Idade gestacional 1ª consulta	9,2	2,1	6-13 semanas
Idade gestacional parto	34,9	3,5	28-39 semanas
Peso (início da gestação)	59,4	10,6	47-74 Kg
Altura	161,75	8,5	147-178 cm
Ganho Ponderal	8,9	5,6	0-20 Kg
Peso Recém-nascido	2.238	853	500-3.750 g

ria ou fetal, lúpus neonatal, malformação embrio-fetal atribuível à terapêutica ou LES, complicações fetais atribuíveis à prematuridade.

Resultados

A idade média foi de $26,5 \pm 4,5$ anos (17-34 anos), tendo sido incluído neste cálculo a idade em cada gravidez, para as mulheres com mais que uma gestação.

Ocorreram um total de 16 gestações, em 12 mulheres com LES, orientadas no nosso serviço durante 10 anos. Oito das mulheres tiveram uma gestação apenas, as restantes quatro tiveram duas gestações. A maioria era múltipara (94%, $n=15$), e nestas existiam 8 filhos vivos (ver antecedentes obstétricos no quadro II).

No início da gestação, só cerca de metade das mulheres (56%, $n=9$) apresentava doença em fase de remissão, os restantes 44% ($n=7$) apresentavam doença activa (nefrite lúpica) em tratamento múltiplo, associando a corticoterapia a tratamentos de imunossupressão. Nos quadros I e III descrevem-se respectivamente as características clínicas maternas/neonatais e do LES.

Quadro II. Antecedentes Obstétricos

	Nº Absoluto	Percentagem
Primíparas	1	6%
Interrupção médica gravidez	2	13%
Aborto espontâneo	2	13%
Parto a termo	5	31%
Partos pré-termo	3	19%

A idade média de diagnóstico do LES foi de $20,4 \pm 4,6$ anos (12-29 anos), com tempos de doença de 2 a 12 anos na altura da concepção (média de 5,4 anos).

Todas as grávidas iniciaram vigilância pré-natal no 1º trimestre (média 9,2 semanas), sendo essa vigilância efectuada por equipa multidisciplinar, na qual todas as grávidas são submetidas a avaliação clínica

e laboratorial de doença, associada aos habituais exames de rotina da gravidez e ainda de avaliação por estudo Doppler seriado e ecocardiografia fetal.

Os tratamentos em curso na gravidez, descritos no quadro IV, mostram-nos que esta população de grávidas inclui uma população com compromisso sistémico considerável, a maioria estava medicada com anti-hipertensores (56%, $n=9$) e nove (56%) associavam ainda tratamento com aspirina.

A maioria estava medicada com baixa dose de corticóide (prednisona ≤ 2 mg/dia) e apenas num caso de doença renal activa essa dose era superior (prednisona $= 40$ mg/dia) associada a azatioprina na dose de 125mg/dia, sendo esta também a dose máxima de azatioprina usada.

Apenas em dois casos a terapêutica foi modificada para tentar reverter uma reactivação; num dos casos a dose de prednisona foi aumentada para 70 mg/dia e associando-se a azatioprina; no outro foi necessária a introdução de ciclofosfamida. Ambos correspondiam a reactivação clínica e laboratorial por síndromes nefróticas.

Influência da gravidez no LES

No quadro V apresentam-se as características laboratoriais das 16 gestações (avaliação seriada dos parâmetros laboratoriais de actividade do LES ou das complicações deste em órgãos alvo). Verificámos estabilidade clínica em 63% das gestações, tendo ocorrido reactivação da doença em 38%, sendo que apenas uma ocorreu no puerpério (manifestação neurológica-convulsão). As restantes incluíam 2 casos de nefropatia lúpica grave, com insuficiência renal aguda, 2 casos de artralgias e 1 caso de

Quadro III. Características Clínicas do Lúpus

Manifestações Clínicas	Número	%
Artralgias ou artrite	10	63%
Manifestação renal	9	56%
S. Sjogrën	1	6%
S. Túnel cárpico	1	6%
S. Antifosfolípido	1	6%
Serosite	1	6%
Tromboembolismo pulmonar	1	6%
Manifestação cutânea	1	6%
Estado da Doença		
Activa (nefrite lúpica)	7	44%
Remissão	9	56%
Reactivação	6	38%
S. Nefrótico	2	13%
Envolvimento hematológico	1	6%
Artrite	2	13%
Convulsão	1	6%

manifestação hematológica.

Influência do LES na gravidez:

Verificámos várias intercorrências médicas, que incluíram: 3 casos de infecção urinária, 2 casos de trombose venosa profunda (foi considerada complicação da gravidez, pois nesta existe um desvio para a hipercoagulabilidade, sendo uma complicação relativamente frequente mesmo em mulheres sem patologia trombo-embólica), uma infecção respiratória alta, uma tricomoníase vulvo-vaginal e uma candidíase vaginal.

As complicações obstétricas foram também muito frequentes (consideramos as 15 gestações evolutivas), descrevendo-se: 5 casos de pré-eclâmpsia (33%), em 40% (n=6) ocorreu ACIU (Atraso de Crescimento Intra-Uterino), 2 casos de DPPNI (Descolamento Prematuro de Placenta Normalmente Inserida) (13%) e um caso de rotura pré-termo de membranas às 33 semanas.

O parto ocorreu por cesariana em 87% dos casos (n=13), sendo a idade gestacional média $34,9 \pm 3,5$ (28-39) semanas, com 53% de prematuros (n=8), um feto morto às 28 semanas e apenas

num caso o parto foi por via baixa com recém-nascido vivo (7%).

O peso médio dos recém-nascidos foi de 2.238 ± 853 g (500-3750g), com uma incidência de 67% (N=10) de baixo peso. Nenhum dos 14 recém-nascidos vivos desenvolveu lúpus neonatal ou bloqueio cardíaco congénito.

Cinco das 12 mulheres (42%), foram submetidas a contracepção definitiva por laqueação tubar; essa decisão teve em conta que essas mulheres não desejavam mais filhos (decisão consensual entre o casal e a equipa terapêutica).

Apenas numa das gestações se decidiu por interrupção médica da gravidez, atendendo ao mau prognóstico da doença (nefrite lúpica activa com proteinúria na faixa nefrótica sob tratamento com Azatioprina e corticoterapia, com antecedentes de parto pré-termo com filho vivo havia 2 anos, altura

Quadro IV. Tratamentos

Fármaco	Número de Doentes	Percentagem
Prednisona	5	31%
Prednisona + Azatioprina	1	6%
Prednisona + anti-hipertensores	3	19%
Prednisona + Azatioprina + anti-hipertensores	6	38%
Sem medicação	1	6%

Dose de prednisona $\Phi 12$ mg/dia (excepto 1 caso de doença activa, dose de 40mg/dia).

Dose de azatioprina de 75 a 125 mg/dia

Quadro V. Características Laboratoriais do LES

Parâmetros	Número	%
Creatinina > 1 mg/dl	2	13%
Proteinúria > 3mg/dl	6	38%
Sedimento urina activo	6	38%
Complexos imunes	4	25%
Complemento diminuído	6	38%
Ac anti DNA ds	13	81%
Ac anti nucleares	16	100%
Ac anti histonas	6	38%
Ac La (SSB) ou Ro (SSA)	4	25%
Ac anti cardiolipinas	5	31%
Anticoagulante lúpico	5	31%

em que se instalou a nefrite lúpica); nessa doente foi também efectuada laqueação tubar.

Discussão

A frequência de gravidez em mulheres com LES, e o êxito dessa gravidez, tem vindo a aumentar graças ao melhor controlo da doença e ao avanço nos cuidados obstétricos, pelo que hoje em dia a gravidez deixou de ser uma contra-indicação para a maioria das doentes⁷.

Contudo, a gravidez no LES continua a ser considerada de elevado risco, devido à taxa aumentada de perda fetal, parto prematuro, ao lúpus neonatal e à mortalidade perinatal.

No nosso estudo a perda fetal foi de 12,5% o que está em concordância com as referências mais favoráveis na literatura^{5,8,11,12,13}. A incidência de prematuridade foi elevada, com 58% de partos pré-termo e 2 casos de grande prematuridade (idade gestacional <28 semanas); estes casos ocorreram em mulheres com 2 situações que agravam significativamente o prognóstico fetal, a nefrite e a síndrome do anticorpo antifosfolipídico.

Este grupo de doentes com LES incluía uma elevada incidência de formas graves da doença, com envolvimento renal frequente (56%), com tratamento anti-hipertensivo concomitante em 56% das doentes, e com doença activa em 44% das mulheres, o que poderá ter contribuído para o elevado número de complicações médicas e obstétricas, a elevada incidência de ACIU e prematuridade; apesar disso, as perdas fetais foram reduzidas, o que pode traduzir o elevado grau de monitorização da vigilância materno-fetal destas gestações.

Contudo deve-se realçar que os casos com pior prognóstico associaram-se a 3 casos clínicos de nefrite lúpica activa no momento da concepção, e incluíram uma interrupção médica da gravidez, uma morte peri-natal às 28 semanas e um parto pré-termo às 28 semanas. Nestes 3 casos existia envolvimento renal grave com níveis de creatinina sérica superior a 1,5 mol/l, o que é considerado como contra-indicação para a gravidez¹².

Não foram encontrados casos de LES neonatal o que também está de acordo com a rara incidência desta patologia na literatura^{2,3}.

Assim como não foram encontrados efeitos teratogénicos atribuíveis à medicação materna, nomeadamente à corticoterapia, facto também em consonância com o relatado noutros estudos^{5,13}.

Conclusões

É importante que a mulher com lúpus receba informações detalhadas relativamente ao momento adequado para a concepção e da possibilidade de ocorrência de complicações materno-fetais durante a gravidez, pois apesar desta gravidez ser de alto risco, o nascimento de uma criança saudável é muitas vezes possível, com uma vigilância adequada.

O grau de actividade da doença no período peri-concepcional é um forte determinante sobre a evolução da doença e sobre o êxito da gravidez. A evolução favorável da gravidez implica ainda uma vigilância multidisciplinar entre a equipa de obstetras, reumatologistas e nefrologistas.

Morada para correspondência:

Andreia Antunes
Quinta da Levada – Vale de Vaz
3350 Vila Nova de Poiares
Telf: 239 422 840 / 933 266 097
E-Mail: andreiaantunes@mail.telepac.pt

Bibliografia

1. Cunningham FG, MacDonald PC, Gant NF, Leveno, KJ, Gilstrap LG, Gary DVH. In: Doenças do tecido conjuntivo. Williams Obstetrícia: Buenos Aires. 20th edition. Editorial Médica Panamericana, 1997:1151-1163.
2. Mok CC, Wong RS. Pregnancy in systemic lupus erythematosus. *Postgrad Med J* 2001;77:157-165.
3. Aggarwal N, Sawhney H, Vasishta K, et al. Pregnancy in Patients with Systemic Lupus Erythematosus. *Aust NZ J Obstet Gynecol* 1999;39:1:28-31.
4. Gimovsky ML, Montoro M, Paul RH. Pregnancy outcome in women with systemic lupus erythematosus. *Obstet Gynecol* 1984;63:686-692.
5. Rahman P, Gladman DD, Urowitz MB. Clinical Predictors of Fetal Outcome in Systemic Lupus Erythematosus. *J Rheumatol* 1998;25;8:1526-1530.
6. Reichelin M. Systemic Lupus Erythematosus and Pregnancy. *J Reprod Med* 1998;43;4:355-360.
7. Singh AK. Lupus nephritis and anti-phospholipid antibody Syndrome in pregnancy. *Kidney International* 2000;58:2240-2254.
8. Georgiou PE, Politi EN, Katsimbri P, et al. Outcome of lupus pregnancy: a controlled study *Rheumatol* 2000;39:1014-1019.
9. Tan EM, Cohen AS, Fries JF, et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1982;25;11:1271-1277.
10. Buyon JP, Kalunian K, Ramsey-Goldman R, et al. Assessing disease activity in SLE during pregnancy. *Lupus* 1999;8; 8:677-684.
11. Bandt M, Palazzo E, Belmatoug N, et al. Devenir des grossesses lupiques: une expérience monocentrique. *Ann Med Interne* 2000;151;2:87-92.
12. Wechsler B, Du TH, Piette JC. Gossesse et lupus érothéma-teux systémique. *Ann Med Internne* 1099;150;5:408-418.
13. Faure M. Lupus et Grossesse. *Ann Dermatol Venereol* 2000;127:101-103.
14. Mendonça L, Khamashta M, Cuadrado M et al. Natural Immune Response Involving Anti-endothelial cell antibodies in Normal and Lupus Pregnancy. *Arthritis Rheum* 2000;43; 7:1511-1515.