

Lúpus eritematoso sistêmico e gravidez: uma revisão da literatura

Lupus erythematosus and pregnancy: a review of the literature

Laís Vieira da Silva¹, Luiza Helena Ribeiro¹

Recebido da Universidade 9 de Julho.

RESUMO

INTRODUÇÃO: O lúpus eritematoso sistêmico (LES) é uma doença autoimune, crônica, com envolvimento variável dos órgãos, principalmente pele e articulações, que afeta, predominantemente, mulheres jovens em idade reprodutiva. Associação do lúpus eritematoso sistêmico e gravidez é relativamente frequente, uma vez que não há diminuição da fertilidade nas pacientes. **OBJETIVOS:** Revisar as evidências disponíveis na literatura a cerca das situações clínicas e complicações que podem ocorrer durante o período gestacional de pacientes com lúpus eritematoso sistêmico, como a Síndrome do Anticorpo Antifosfolípide (SAF), a nefrite lúpica e o lúpus neonatal, a correlação entre a atividade do lúpus eritematoso sistêmico e a gravidez, além do uso de medicamentos no período da gestação. **MÉTODOS:** Foram utilizados banco de dados da Medline, Lilacs, Conchra-ne, Science Direct e PubMed, fazendo a seleção de artigos de revisão e estudos clínicos randomizados. Foram selecionados 23 artigos dos últimos 10 anos, sendo 21 na língua inglesa e 2 na língua portuguesa, seguindo a classificação Qualis (Capes): A1, A2 e B1. **RESULTADOS:** Estudos demonstraram a o impacto negativo da gravidez sobre a atividade da doença. Abortamento, natimorto, bebês pequenos para a idade gestacional, prematuridade e pré-eclâmpsia são as principais complicações que podem ocorrer na gestação de paciente com lúpus eritematoso sistêmico. As principais complicações relacionadas à Síndrome do Anticorpo Antifosfolípide relatadas na literatura foram aborto fetal precoce, início precoce de pré-eclâmpsia, retardo do crescimento intrauterino, descolamento prematuro da placenta e parto prematuro. Em relação aos medicamentos, os estudos apontam para a necessidade do uso da aspirina e da heparina de baixo peso molecular para a profilaxia de complicações da Síndrome do Anticorpo Antifosfolípide na gravidez,

além do uso dos corticosteroides fluorados para o tratamento da doença em atividade. O uso da hidroxicloroquina em caso de atividade da doença durante a gestação também está indicado. Foram encontradas divergências quanto ao uso da azatioprina e da ciclofosfamida, havendo consenso quanto à contraindicação do metotrexato. **CONCLUSÃO:** A exacerbação do lúpus eritematoso sistêmico ocorre principalmente quando a doença não está bem controlada, sendo importante o aconselhamento destas pacientes, para que a concepção ocorra apenas quando o lúpus eritematoso sistêmico estiver inativo por pelo menos seis meses. O lúpus A nefrite lúpica, o lúpus neonatal e Síndrome do Anticorpo Antifosfolípide são condições que podem estar presentes em gestação de paciente com lúpus eritematoso sistêmico. A hidroxicloroquina não deve ser interrompida para que não haja exacerbação da doença. A maioria dos imunossuppressores, como o metotrexato e a ciclofosfamida, são contraindicados na gravidez.

Descritores: Lúpus eritematoso sistêmico; Nefrite lúpica; Anticorpos antifosfolípeos; Síndrome antifosfolípídica; Complicações na gravidez

ABSTRACT

INTRODUCTION: The systemic lupus erithematosus (SLE) is a autoimmune disease, chronic, with variable involvement of organs, especially skin and joints, which predominantly affects young women of reproductive age. The association of Systemic Lupus Erithematosus and pregnancy is relatively frequent, since there is no decrease in patients fertility. **GOALS:** Review the evidence in the literature about the clinical situations and complications that can occur during pregnancy in patients with Systemic Lupus Erithematosus, like the Antiphospholipid Antibody Syndrome (APS), the lupus nephritis and the neonatal lupus, the correlation between the activity of lupus and pregnancy, besides the use of drugs in the period of gestation. **METHODS:** Were used database from Medline, Lilacs, Cochrane, Science Direct and PubMed, making the selection of review articles and randomized clinical trials. Twenty-three articles were select, published over the past 10 years, with 21 in the English language and 2 in Portuguese, following the Qualis classification (Capes): A1, A2 e B1. **RESULTS:** Most articles show a negative impact of pregnancy on the disease activity. Abortion, stillbirth, small babies for the gestational age, preterm birth and preeclampsia are the major complications that may occur in pregnant patients with Systemic Lupus Erithematosus. Major complications related to APS in the literature were early miscarriage, early

1. Universidade Nove de Julho, São Paulo, SP, Brasil.

Data de submissão: 17/03/2015 – Data de aceite: 18/03/2015
Conflito de interesse: não há.

Endereço para correspondência:

Luiza Helena Ribeiro
Uninove – Departamento de Ciências da Saúde/Medicina
Rua Vergueiro, 235/249
CEP: 01504-001 – São Paulo, SP, Brasil
Telefone: (11) 99267-8027
Email: luizahcr@hotmail.com

onset preeclampsia, intrauterine growth retardation, placental abruption and preterm delivery. Among medications used to treat Systemic Lupus Erythematosus and related diseases, aspirin and low molecular weight heparin may be used for the prophylaxis of complications of Antiphospholipid Antibody Syndrome and fluorinated corticosteroids for the treatment of disease activity. Hydroxychloroquine is also indicated to treat Systemic Lupus Erythematosus exacerbation during pregnancy. Differences were found, regarding the use of azathioprine and cyclophosphamide. However there is consensus regarding the contraindication of methotrexate. **CONCLUSIONS:** The exacerbation of Systemic Lupus Erythematosus occurs mainly when it is not well controlled. Being important the counseling of these patients that conception should occur at least after 6 months of inactivity. Nephritis, neonatal lupus and Antiphospholipid Antibody Syndrome are conditions that may be present in pregnant women with Systemic Lupus Erythematosus. Hydroxychloroquine should not be interrupted in order to prevent exacerbation of Systemic Lupus Erythematosus. The majority of immunosuppressive drugs such as cyclophosphamide and methotrexate, are contraindicated in pregnancy.

Keywords: Lupus erythematosus, systemic; Lupus nephritis; Antibodies, antiphospholipid; Antiphospholipid Syndrome; Pregnancy complications

INTRODUÇÃO

O lúpus eritematoso sistêmico (LES) é uma doença autoimune, crônica, com envolvimento variável dos órgãos, acometendo principalmente pele e articulações, que afeta predominantemente mulheres jovens em idade reprodutiva.⁽¹⁻¹³⁾

O risco de desenvolver LES para uma mulher branca é de 1 em 700 com uma taxa de incidência nos Estados Unidos, de 1 em 2000. A incidência varia entre as populações e é cerca de duas a quatro vezes mais elevada em africanos, americanos e hispânicos.⁽¹⁴⁾

A etiologia do LES é desconhecida, apesar de várias observações sugerirem papel importante de fatores genéticos, virais, hormonais e ambientais, somados a alterações na regulação do sistema imune, que são secundárias à perda de auto tolerância aos antígenos próprios.^(10,15,16)

O perfil imunológico do paciente com LES se caracteriza por níveis elevados de anticorpos anti-nucleares, principalmente anti-DNA, anti-Sm, anti-RNP, anti-SSA (Ro) e anti-SSB (La)^(1,2,4-6,8,10,16). A formação excessiva desses auto-anticorpos decorre de alteração dos linfócitos B, ou de uma alteração das células T, que não atuam na regulação de linfócitos B, modificando o equilíbrio entre as funções supressoras e auxiliadoras.^(16,17)

Os auto-anticorpos são dirigidos principalmente contra o DNA, levando a formação de imunocomplexos, que se depositam nos tecidos e/ou ativam complemento, liberando fatores que induzem ao processo inflamatório, e causando as lesões em múltiplos órgãos.^(9,16)

A classificação de paciente com LES é definida pela presença de, no mínimo, quatro critérios clínicos e laboratoriais entre 11

alterações estabelecidas pelo ACR (em inglês: *American College of Rheumatology*), elaborados em 1982 e revisados em 1997 (Quadro 1).^(8,9,15,16)

A associação do LES e gravidez é relativamente frequente, uma vez que não há diminuição da fertilidade nas pacientes.^(3,4,18,19) A gravidez em pacientes com LES é potencialmente de alto risco, pois tanto o LES pode afetar o feto quanto a gravidez pode afetar a evolução da doença.^(1,2,6,8,13)

Estudos demonstraram uma correlação direta entre a atividade da doença e a gravidez, o que torna o manejo da doença difícil, devido a possíveis complicações fetais e maternas. No entanto, nos últimos anos, com o advento do atendimento clínico multidisciplinar houve melhora dos resultados obstétricos, com diminuição das complicações.^(4-6,11)

As complicações que tendem a ocorrer na gravidez de uma paciente com LES incluem o aumento da atividade da doença, pré-eclampsia, perda fetal, retardo do crescimento intrauterino e parto prematuro.^(10,20)

O LES pode estar associado à Síndrome do Anticorpo Antifosfolípide (SAF). Condição relativamente frequente na gestação, caracterizada pela associação de fenômenos trombóticos e morbidade na gravidez, na presença de anticorpos antifosfolípidos.^(4,21)

A identificação de pacientes com SAF é importante, uma vez que, o tratamento adequado durante a gravidez pode melhorar os resultados tanto para a mãe, quanto para o feto.^(4,5,11,21)

Além das complicações clínicas do lúpus na gravidez, o uso de medicamentos durante esse período também é delicado, uma vez que várias drogas são contraindicadas.^(4,8,11)

OBJETIVOS

Revisar as evidências disponíveis na literatura a cerca das situações clínicas e complicações que podem ocorrer durante o período gestacional de pacientes com LES.

Abordar situações clínicas mais comumente observadas no LES, relacionadas à gestação, como a SAF, a nefrite lúpica na gravidez e o lúpus neonatal. Será avaliada a correlação entre a atividade do LES e a gravidez, além do uso de medicamentos no período da gestação.

Quadro 1. Critérios de classificação do LES - *American College of Rheumatology* (ACR), 1997

| | |
|----------------------------------|---|
| Rash malar | Doença renal (proteinúria persistente, hematuria, cilindrúria) |
| Lesão discoide | Envolvimento do sistema nervoso central (convulsão, psicose) |
| Fotossensibilidade | Alterações hematológicas (anemia hemolítica, leucopenia, plaquetopenia) |
| Úlceras orais | Alterações imunológicas: anti-DNA, anti-Sm, VDRL falso-positivo |
| Artrite | Fator antinúcleo positivo |
| Serosite (pleurite, pericardite) | |

MÉTODOS

Foram utilizados banco de dados da Medline, Lilacs, Cochrane, Science Direct e PubMed, fazendo a seleção de artigos de revisão e estudos clínicos randomizados.

Inicialmente, foram selecionados artigos dos últimos cinco anos, como não foi encontrada a quantidade necessária, foram selecionados artigos dos últimos 10 anos.

Foram selecionados 21 artigos na língua inglesa e 2 artigos na língua portuguesa, seguindo a classificação Qualis (Capes): A1, A2 e B1. Foram utilizadas como palavras chave: lúpus, gravidez, nefrite lúpica, síndrome do anticorpo antifosfolípide e medicamentos.

REVISÃO DA LITERATURA

Atividade do LES na gravidez

A exacerbação do LES durante a gravidez é um tema amplamente discutido na literatura. A maioria dos estudos envolvendo gestantes com LES mostram um aumento na atividade da doença durante a gestação e no período pós-parto. No entanto outros estudos não encontraram tais diferenças quando compararam mulheres com LES grávidas e não grávidas.^(1-4,6,8,13,22)

O risco da exacerbação da doença parece ser maior quando o LES está em atividade no período de pelo menos 6 meses antecedentes à gravidez, sendo menor em mulheres com doença leve e bem controlada.^(1,4,5,10,13) Outros fatores de risco para a exacerbação do lúpus na incluem a descontinuação da terapia antimálica, história de atividade aumentada do lúpus anos antes da gravidez e a presença de glomerulonefrite ativa no momento da concepção.^(1,4,11,13) A falta de controle da doença também parece ter efeitos prejudiciais sobre a gravidez.⁽⁴⁾ Felizmente, a piora da atividade da doença não costuma ser severa; a maioria dos estudos reportam acometimento de pele, articulações e presença de sintomas constitucionais.^(1,5,6,10,13,22)

O aumento da atividade do LES pode ocorrer durante toda a gestação ou após meses do seu final.^(1,4,8,10,13) Contudo, alguns estudos prospectivos recentes relatam uma baixa percentagem de exacerbação no terceiro trimestre da gravidez.⁽¹³⁾ Mas, como o tempo de exacerbação é imprevisível, seguimento regular é indicado durante a gravidez e no período pós-parto.⁽⁴⁾

Da mesma forma que a gestação pode causar aumento da atividade do LES, a mesma pode ser afetada pela atividade da doença.

Cerca de 20% das gestações de mulheres com LES vão resultar em abortamento ou natimorto.^(1,11) Os dois fatores de risco mais importantes para a perda gestacional são o aumento da atividade do LES e SAF. O aumento da atividade no início da gestação é mais perigoso, aumentando o risco de interrupção da gravidez.⁽¹⁾

O risco de parto prematuro é estimado em 33% de todas as gestações com LES, sendo que a ruptura prematura das membranas é uma causa importante de partos prematuros entre essas pacientes.^(1,2,5) A maioria dos nascimentos prematuros são espontâneos, no entanto uma proporção significativa deles são induzidos para proteger a saúde da mãe ou do bebê.

As mulheres grávidas com LES estão ainda sob maior risco para o desenvolvimento de pré-eclâmpsia. Entre as gestantes

com LES, estudos de coorte mostram que a taxa de pré-eclâmpsia varia de 13% a 35%.⁽¹⁾

Muitas vezes é difícil a distinção entre a atividade do LES e alterações fisiológicas da gravidez ou mesmo entre outras complicações na gravidez.^(4,6,11) Algumas manifestações clínicas típicas da gravidez podem simular alguns sintomas da doença ativa como artralgias, mialgias, eritema malar e nas palmas da mão, perda de cabelo, edema de face, mãos e membros inferiores, anemia e trombocitopenia leve.^(10,11,13,22)

Testes laboratoriais podem ajudar a distinguir a exacerbação do LES de complicações da gravidez. São mais sugestivos de atividade do lúpus o aumento de anticorpos anti-DNA, Coombs direto positivo, presença de hematúria e a presença de anticorpos anti-plaquetário com trombocitopenia. A queda dos níveis séricos de C3 e C4, mesmo na faixa normal, também sugere uma atividade do lúpus durante a gravidez.^(8,13)

Acredita-se que a melhor prevenção para as crises de LES durante a gravidez é o atraso da concepção até que a doença esteja em remissão por pelo menos 6 meses.^(1,3,4,11,13) Algumas situações específicas são consideradas contraindicações para a concepção em pacientes com LES (Quadro 2).

Síndrome do anticorpo antifosfolípide

A síndrome do anticorpo antifosfolípide (SAF) é uma doença autoimune sistêmica caracterizada pela existência de trombozes venosas e arteriais, na presença de anticorpos antifosfolípidos (aPL), caracterizada por elevada taxa de morbidade na gravidez (aborto, mortes fetais, partos prematuros).^(4,21) (Quadro 3)

Quadro 2. Contraindicações para a gravidez em pacientes com LES

Hipertensão pulmonar grave (PAP sistólica estimada >50mmHg ou sintomática).
Insuficiência cardíaca.
Doença pulmonar restritiva grave Insuficiência renal crônica moderada/grave (depuração de creatinina no soro inferior a 50ml/min).
Corticoterapia de alta dose (acima 25 a 30mg de prednisona por dia).
Agravamento da doença nos últimos 6 meses.
Pré-eclâmpsia grave ou Síndrome HELLP anterior, apesar da terapêutica com aspirina e heparina.

Fonte: Andreoli et al.⁽⁴⁾

Quadro 3. Critérios de classificação para Síndrome do Anticorpo Antifosfolípide obstétrica- Sydney 2004

- 1) Uma ou mais mortes inexplicáveis de fetos morfologicamente normais em ou além da 10ª semana de gestação.
- 2) Um ou mais partos prematuros de neonatos morfologicamente normais antes da 34ª semana de gestação por causa de eclâmpsia ou pré-eclâmpsia grave, ou características reconhecidas de insuficiência placentária.
- 3) Três ou mais abortos espontâneos consecutivos inexplicáveis antes da 10ª semana de gestação, com anormalidades maternas anatômicas ou hormonais e causas cromossômicas paternas e maternas excluídas.

Fonte: Andreoli et al.⁽⁴⁾

Aproximadamente 30 a 40% das mulheres com LES têm anticorpos antifosfolípidos.⁽⁵⁾ No entanto, a SAF pode ser encontrada em pacientes sem evidência clínica ou laboratorial de outra condição autoimune (SAF primária).^(4,5) Anticorpos antifosfolípidos também podem ser encontrados em outras doenças autoimunes, e ocasionalmente em infecções, doenças malignas, ou em resposta a algumas drogas.⁽⁴⁾

A presença de anticorpos antifosfolípidos é reconhecida como um fator de risco independente para trombofilia e é umas das principais causas de perda adquirida da gravidez.⁽⁴⁾

O termo anticorpo antifosfolípide engloba um grupo heterogêneo de anticorpos como o anticoagulante Lúpico (LAC), anticorpos anticardiolipina (ACL) e anticorpos anti-b2-glicoproteína 1 (anti-b2GPI).^(4,21) Positividade combinada para ACL e LAC apresenta-se como um fator de mal prognóstico, aumentando o risco de complicações.⁽¹¹⁾

Trombose e infarto placentário foram relatados em gestantes com anticorpos antifosfolípidos. Entretanto mecanismos não trombóticos podem ser explicados pelo efeito direto do anticorpo anti-b2GPI em componentes da placenta.^(4,5)

Em gestações de pacientes com SAF há um aumento da incidência de perda ou aborto fetal precoce, início precoce de pré-eclâmpsia, retardo do crescimento intrauterino (RCIU), descolamento prematuro da placenta e parto prematuro.^(4,5,11,21)

A síndrome HELLP também tem sido relatada em gestações de mulheres com SAF, sendo o tempo de início da HELLP mais precoce do que na população obstétrica em geral, ocorrendo mais frequentemente no segundo trimestre.⁽⁴⁾

A presença desses anticorpos na circulação fetal não parece ser nociva, uma vez que a passagem transplacentária de anticorpos antifosfolípidos maternos geralmente não produz qualquer complicação trombótica no recém-nascido. Entretanto, as evidências quanto a isso ainda são insuficientes, pois existem apenas estudos de relatos de caso disponíveis na literatura.^(4,5)

A atribuição de abortos recorrentes primários à SAF implica a exclusão de outras causas possíveis, como as anormalidades cromossômicas, que representam mais da metade das perdas embrionárias esporádicas. Outros possíveis fatores de confusão são anomalias uterinas, insuficiência da fase lútea, infecções do colo do útero, e disfunções de hormônio da tireóide.⁽⁴⁾ Desse modo, todas essas possíveis condições devem ser cuidadosamente consideradas na investigação diagnóstica dos pacientes com abortos recorrentes com APL positivo.

O prognóstico da gravidez em pacientes com SAF tem melhorado ao longo das últimas duas décadas, devido à abordagem eficiente de uma equipe multidisciplinar.⁽⁴⁾

O objetivo do tratamento da SAF durante a gravidez é reduzir ou eliminar o risco de complicações tromboembólicas, reduzindo o risco de complicações obstétricas. A profilaxia começa com a identificação de fatores de risco maternos, incluindo trombose prévia, aborto prévio, doenças crônicas, idade materna, e a coexistência de clínica LES ou outras doenças autoimunes sistêmicas.⁽⁴⁾

Os medicamentos mais usados para a profilaxia de complicações na gravidez em mulheres com SAF são baixas doses de aspirina e de heparina de baixo peso molecular.^(4,5,11) A imuno-

globulina intravenosa (IVIG) também pode ser usada durante a gravidez, geralmente em conjunto com aspirina e heparina de baixa dose, especialmente em mulheres com complicações obstétricas passadas ou perda de gravidez recorrente durante o tratamento com heparina.⁽⁵⁾ No entanto, alguns autores acreditam que imunoglobulinas intravenosas são apropriadas apenas para poucos pacientes que não respondem à heparina e aspirina em combinação.⁽²⁾

Em pacientes com SAF e LES, as recomendações de tratamento dependem de acontecimentos anteriores na mãe. Em mulheres com história de perda fetal sem trombose, dose baixa de aspirina (100-160 mg/d) deve ser administrada. A história de trombose indica a necessidade de heparina em doses terapêuticas.^(2,4,5)

Em mulheres com história de perda fetal durante o segundo ou terceiro trimestre, ou de três abortos documentados no primeiro trimestre com níveis moderados ou altos de IgG, anticorpos anticardiolipina ou anticoagulante lúpico, heparina deve ser administrada em uma dose de 15.000U/d por via subcutânea em duas doses divididas ou enoxaparina nas doses profiláticas altas (40mg/d, por via subcutânea). A administração concomitante de baixa dose de aspirina (100-160mg/d) é recomendada.⁽²⁾

Alguns autores recomendam a continuação da terapia com aspirina durante o parto. No entanto, os anestesiólogos têm bastante cautela diante desta estratégia, devido ao maior risco de sangramento.⁽²⁾

Deve ser realizada suplementação de cálcio e vitamina D rotineiramente como profilaxia da perda de massa óssea induzida pela heparina. Após o parto, um antagonista de vitamina K por via oral deve ser substituído pela heparina se o paciente estava em tratamento anticoagulante antes da gravidez.⁽²⁾

Nefrite lúpica

A nefrite lúpica pode aparecer pela primeira vez durante a gestação, no período pós-parto ou no período pós-aborto.⁽⁸⁾ Esta condição é um desafio clínico, principalmente quando ocorre associada à gravidez.⁽¹¹⁾

O risco de nefrite durante a gravidez é de 4 a 30%.^(1,10) Mulheres com história de nefrite lúpica leve tem 20 a 30% de chance de recaída durante a gravidez.^(1,13)

Existem dois diferentes riscos durante a gravidez de mulheres com LES e doença renal. Primeiramente, a gravidez pode apresentar efeitos deletérios sobre a função renal, provocando a progressão acelerada para doença renal em estágio final.⁽¹⁰⁾ E em segundo lugar, podem surgir complicações maternas e fetais nessas gestações como abortamento e parto prematuro, retardo do crescimento intrauterino (RCIU), pré-eclâmpsia sobreposta, e aumento da atividade do LES.⁽¹⁾

Em estudos de coorte de pacientes com história de nefrite lúpica, antes da gravidez, as taxas de aborto variam de 8% a 36%.^(1,10,21) Em pacientes com nefrite ativa na gravidez, as taxas de perda fetal podem chegar a até 52%.^(1,10)

No entanto, a história de nefrite lúpica não é uma contraindicação à gestação, principalmente se a concepção ocorre quando a nefrite estiver em remissão há pelo menos seis meses, o que reduz os riscos de complicações durante esse período.⁽¹¹⁾

Assim, as mulheres com nefrite lúpica podem ter gestações bem sucedidas, embora apresentem maior risco de aborto, devendo ser acompanhadas de perto e aconselhadas apropriadamente, tendo em conta a elevada probabilidade de complicações maternas e fetais.^(8,11)

Uma questão a ser considerada no caso de gestação de paciente com nefrite lúpica é a diferenciação entre esta condição e a pré-eclampsia, uma vez que ambos apresentam aumento da proteinúria, hipertensão, edema de membros inferiores, deterioração da função renal, e trombocitopenia.^(10,11,21) Essas duas condições clínicas podem ainda coexistir, uma vez que as mulheres com doença renal têm um risco maior de complicações hipertensivas durante a gravidez.^(11,21)

São indícios de nefrite lúpica apresenta o aumento no título de anticorpos anti-DNA, baixos níveis de complemento, evidência clínica de exacerbação do LES em outros órgãos e sendimento urinário ativo.^(10,11)

A abordagem da nefrite lúpica ativa durante a gravidez também é uma situação conflitante durante a gravidez. A maioria das drogas imunossupressoras, com exceção de azatioprina, ciclosporina e tacrolimus, são contraindicadas durante a gravidez, tornando-se difícil o tratamento. Além disso, drogas utilizadas para o tratamento da proteinúria como inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA) e os antagonistas dos receptores da angiotensina também não podem ser utilizados durante a gravidez, devido ao risco de insuficiência renal e oligoâmnio.⁽¹¹⁾

Lúpus neonatal

O Lúpus Neonatal é uma complicação que pode ocorrer em recém-nascidos de mães com ou sem LES que apresentam teste positivo para anticorpos anti-SSA (Ro) e/ou anti-SSB (La).^(2,4,5,8,10,11,21) Esses anticorpos podem ganhar a circulação fetal durante o transporte ativo de IgG através da placenta que acontece entre 16 e 30 semanas de gestação, e afetar o bebê de várias formas, com diferentes graus de severidade.^(4,11,21) Resultados de estudos experimentais mostram que, além da presença dos anticorpos acima citados, fatores ambientais (infecções), fatores genéticos fetais (genes de susceptibilidade de HLA ou outros genes) e características da circulação feto placentária também podem contribuir para o desenvolvimento do lúpus neonatal.⁽²⁾

A forma benigna do lúpus neonatal inclui manifestações cutâneas que se desenvolvem dentro de 3 meses após o nascimento, com predominância em áreas expostas. Essas lesões podem desaparecer espontaneamente no prazo de 6 meses (quando os anticorpos maternos desaparecem da circulação fetal) sem sequelas ou com cicatrizes mínimas, mas podem deixar cicatrizes atróficas ou telangiectasia.^(2,4,5,8,10)

Menos frequentemente, pode ocorrer trombocitopenia transitória ou citólise hepática, que, embora sejam complicações mais graves, apresentam resolução rápida e as crianças são geralmente assintomáticas.^(2,4,5,8,21)

A forma mais grave de LN é o bloqueio cardíaco congênito, ocorrendo em 2% das crianças nascidas de mães com anticorpos anti-Ro/SSA e anti-La/SSB, apresentando taxa de recorrência

de 12-20%.^(2,4,5,8,11,21) Menos frequentemente podem ocorrer outras cardiopatias fatais, como fibroelastose endocárdica, cardiomiopatia dilatada, ou insuficiência cardíaca intrauterina com hidropisia fetal.^(2,4)

O diagnóstico intrauterino precoce e correto é essencial para o tratamento. Inicialmente é importante distinguir o bloqueio cardíaco congênito completo (3º grau), que não é reversível, do incompleto, que é potencialmente reversível (espontaneamente ou com o tratamento). Atualmente, a recomendação é realizar ecocardiogramas seriados pelo menos a cada duas semanas (de preferência uma vez por semana) a partir de 16 a 25 semanas de gestação (período de maior passagem transplacentária de anticorpos maternos).^(4,5,8,11)

O tratamento com corticosteroides fluorados (dexametasona e betametasona), os únicos que atravessam a placenta, é recomendado atualmente nos casos de diagnóstico precoce do bloqueio cardíaco congênito incompleto.^(4,11)

A decisão de administrar tais esteroides, geralmente em doses elevadas (pelo menos 4mg de dexametasona por dia) devem ser analisados criteriosamente, devido aos possíveis efeitos colaterais tanto para o feto (restrição do crescimento intrauterino e oligoidrâmnio) quanto para a mãe (infecções, osteoporose, osteonecrose, diabetes).^(4,5)

No caso da prevenção de reincidência do bloqueio cardíaco congênito, alguns relatos de casos recomendam o uso de imunoglobulina intravenosa entre 12 e 24 semanas de gestação, uma vez que a inibe a transferência dos anticorpos anti-Ro/La através da placenta e a sua subsequente deposição no coração fetal.^(4,5) No entanto, dois estudos prospectivos multicêntricos não conseguiram encontrar qualquer benefício na infusão de baixas doses de IVIG como terapia profilática para a recorrência de bloqueio cardíaco congênito.^(4,11)

Um estudo de caso-controle sugeriu um efeito protetor da hidroxiquina no desenvolvimento de manifestações cardíacas em crianças com lúpus neonatal nascidos de mães com lúpus e anticorpos anti-Ro/anti-La.^(10,11)

Tratamento do LES na gravidez

O tratamento deve ser adaptado às necessidades de cada paciente e na ausência de alterações clínicas, o tratamento não deve ser modificado de forma rotineira². Um dos problemas no acompanhamento da gravidez de pacientes com LES é escolher o medicamento certo para tratar a mãe sem prejudicar o feto. Infelizmente, a maioria das informações sobre a segurança da droga em mulheres grávidas vem de relatos de caso.^(4,11)

Acredita-se que a melhor prevenção para o aumento da atividade do LES durante a gravidez é o atraso da concepção até a doença esteja em repouso por pelo menos 6 meses. No entanto, isso nem sempre é possível. Assim, a continuação de medicamentos durante a gravidez ajuda a prevenir crises de LES.⁽¹⁾

Muitas mulheres com LES tomam hidroxiquina (HCQ) antes da gravidez. Trata-se de um medicamento muito bem tolerado, com menor perfil de efeitos colaterais do que qualquer outro medicamento disponível para o tratamento do LES.⁽¹⁾

Um painel composto por 29 pesquisadores internacionais especialistas acompanhamento de mulheres com LES, recomenda a continuação do HCQ durante a gravidez. Estudos envolvendo mais de 300 gestações expostas a HCQ para o tratamento de doenças auto-imunes, não demonstraram nenhuma elevação de anomalias fetais identificadas.^(1,4)

Estudos tem demonstrado aumento da atividade da doença nas mulheres que interromperam o uso da HCQ durante a gestação quando comparada as que mantiveram o uso.^(1,13,24,25) Dessa forma o uso de antimaláricos (cloroquina e hidroxicloroquina) não deve ser interrompido no período pré-concepcional ou durante o período de gravidez.^(1,2,4,10,11)

Corticosteróides, com a exceção dos compostos fluorados (dexametasona e betametasona), são, em sua maioria, inativados por enzimas placentárias (menos de 10% da droga atravessa a placenta), de modo que a exposição para o feto é praticamente nula. No entanto, eles podem causar complicações maternas e obstétricas de alto risco quando utilizados em excesso, incluindo diabetes materna, hipertensão, pré-eclampsia, ruptura prematura da membrana, nascimento pré-termo e baixo peso ao nascer.^(1,4,8,10,11,13)

Atividade leve do LES pode ser tratada com dose baixa de prednisona (inferior a 20 mg / d) conforme necessário. Os efeitos colaterais dos corticosteróides de baixa dosagem incluem aumento do risco para hipertensão e diabetes.^(1,4,10)

Atividade moderada a grave do LES durante a gravidez pode ser tratada com doses mais elevadas de corticosteroides orais ou pulsos de esteróides por via intravenosa, associado ou não a azatioprina, ciclosporina, tacrolimus ou imunoglobulina intravenosa.^(1,4,8,10,11)

Os anti-inflamatórios não esteróides (AINEs) podem ser utilizados durante o final do primeiro trimestre e durante o segundo trimestre. No entanto, estudos encontraram aumento do risco de aborto precoce em mulheres que tomam AINEs próximo ao momento da concepção, podendo interferir na implantação e circulação placentária.^(1,4) No terceiro trimestre aumenta o risco de prolongar o trabalho de parto, de promover o fechamento prematuro do canal arterial e aumenta o risco para oligodrâmnio.^(1,4,8,11,13)

Outra opção para o tratamento na metade da gravidez é a imunoglobulina intravenosa, que pode ser particularmente útil no controle hematológico e de doença renal. Existem vários relatos do uso de imunoglobulina para evitar aborto recorrente.^(1,13)

O início do uso de azatioprina na metade da gravidez devido à reativação do LES pode ser arriscado. Na Universidade Johns Hopkins um estudo de coorte mostrou um aumento no número de abortos entre as mulheres que usaram a azatioprina para o tratamento de sintomas clínicos moderados a grave.⁽¹⁾ Com base nesses dados, os autores contra indicaram o início da medicação no período da gravidez, embora recomendaram a continuação do tratamento durante a gestação nas mulheres que necessitavam do medicamento antes da concepção para o tratamento do LES.⁽¹⁾

Em contrapartida, devido a alguns resultados desfavoráveis ao uso da azatioprina, alguns autores recomendam o uso desse medicamento somente se o benefício superar o risco.⁽⁴⁾

A ciclofosfamida não é recomendada, a não ser em casos graves, quando todas as outras opções estão esgotadas, pois parece

haver um risco elevado, tanto para anomalias fetais quanto para abortamento.^(1,4,10) Alguns autores recomendam que a concepção deva ser adiada por pelo menos até 3 meses após a interrupção da ciclofosfamida, devido ao seu efeito mutagênico.⁽⁴⁾

O metotrexato é um medicamento amplamente utilizado no tratamento do LES, principalmente nas manifestações cutâneas e articulares. No entanto, trata-se de um fármaco teratogênico, e por isso contraindicado durante a gravidez, devendo ser interrompido por pelo menos 3 meses (preferencialmente 6 meses) antes de uma gravidez planejada.^(4,13)

CONCLUSÃO

A exacerbação do LES durante ou após a gravidez ocorre principalmente quando a doença não está bem controlada, provocando aumento do risco de complicações. Portanto, é importante o aconselhamento destas pacientes, para que a concepção ocorra apenas quando o LES estiver inativo por pelo menos seis meses. Encorajando aquelas com LES quiescente.

Assim com a gravidez pode apresentar um impacto negativo sobre o LES, este pode causar complicações na gravidez, como abortos e prematuridade.

A nefrite lúpica, o lúpus neonatal e a SAF são condições que podem estar presentes em gestação de paciente com LES. Tais condições clínicas precisam ser devidamente tratadas devido ao aumento do risco de complicações, como os abortos; e no caso do lúpus neonatal, o bloqueio cardíaco congênito.

A maioria dos imunossupressores está contraindicada durante a gestação, o que dificulta a abordagem terapêutica quando a doença está em atividade durante a gestação.

Desse modo, um planejamento antes da concepção, juntamente com a presença de uma equipe experiente e multidisciplinar acompanhando a gravidez faz com que haja melhora dos resultados obstétricos maternos e fetais, com diminuição das complicações.

REFERÊNCIAS

1. Clowse ME. Lupus activity in pregnancy. *Rheum Dis Clin North Am.* 2007;33(2):237-52.
2. Meyer O. Making pregnancy safer for patients with lupus. *Joint Bone Spine.* 2004;71(3):178-82.
3. Chakravarty EF, Colón I, Langen ES, Nix DA, El-Sayed YY, Genovese MC, et al. Factors that predict prematurity and preeclampsia in pregnancies that are complicated by systemic lupus erythematosus. *Am J Obstet Gynecol.* 2005;192(6):1897-904.
4. Andreoli L, Fredi M, Nalli C, Reggia R, Lojcono A, Motta M, et al. Pregnancy implications for systemic lupus erythematosus and the antiphospholipid syndrome. *J Autoimmun.* 2012;38(2-3):J197-J208.
5. Khamashta MA. Systemic lupus erythematosus and pregnancy. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2006;20(4):685-94.
6. Cervera R, Font J, Carmona F, Balasch J. Pregnancy outcome in systemic lupus erythematosus: good news for the new millennium. *Autoimmun Rev.* 2002;1(6):354-9.
7. Østensen M, Villiger PM, Förger F. Interaction of pregnancy and autoimmune rheumatic disease. *Autoimmun Rev.* 2012;11(6-7):A437-46.

8. Dhar JP, Sokol RJ. Lupus and pregnancy: complex yet manageable. *Clin Med Res.* 2006;4(4):310-21.
9. Ayache DC, Costa IP. Personality disorders in systemic lupus erythematosus. *Rev Bras Reumatol.* 2005;45(5):313-8.
10. Baer AN, Witter FR, Petri M. Lupus and pregnancy. *Obstet Gynecol Surv.* 2011;66(10):639-53.
11. Ruiz-Irastorza G, Khamashta MA. Lupus and pregnancy: integrating clues from the bench and bedside. *Eur J Clin Invest.* 2011; 41(6):672-8.
12. Kiss E, Bhattoa HP, Bettembuk P, Balogh A, Szegedi G. Pregnancy in women with systemic lupus erythematosus. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2002;101(2):129-34.
13. Doria A, Tincani A, Lockshin M. Challenges of lupus pregnancies. *Rheumatology (Oxford).* 2008;47 Suppl 3: iii9-iii12.
14. Warren JB, Silver RM. Autoimmune disease in pregnancy: systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome. *Obstet Gynecol Clin N Am.* 2004;31(2):345-72.
15. Ferreira M, Salgueiro AB, Estrada J, Ramos J, Ventura L, Vale MC, Barata D, et al. [Lupus Eritematosus]. *Acta Med Port.* 2008;21(2):199-204. Portuguese.
16. Moreira C, Pinheiro GR, Marques Neto JF, editores. *Reumatologia Essencial.* Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2009.
17. Björkander S, Bremme K, Persson JO, van Vollenhoven RF, Sverremark-Ekström E, Holmlund U. Pregnancy-associated inflammatory markers are elevated in pregnant women with systemic lupus erythematosus. *Cytokine.* 2012;59(2):392-9.
18. Carvalheiras G, Vita P, Marta S, Trovão R, Farinha F, Braga J, et al. Pregnancy and systemic lupus erythematosus: review of clinical features and outcome of 51 pregnancies at a single institution. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2010;38(2-3):302-6.
19. Quintero MV, Lanna CD. Doenças reumáticas e gravidez. In: Carvalho, MA, Lanna CC, Bertolo MB, Ferreira GA. *Reumatologia: diagnóstico e tratamento.* 4ª ed. São Paulo: AC Farmacêutica; 2014. p. 485-504
20. 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(4):1444-55. Comment in: *Am J Obstet Gynecol.* 2006;195(5):1494; author reply 1495.
21. Kong NC. Pregnancy of a lupus patient-a challenge to the nephrologist. *Nephrol Dial Transplant.* 2006;21(2):268-72.
22. Olesinska M, Więsik-Szewczyk E, Chwalińska-Sadowska H. [Evaluation of systemic lupus erythematosus activity during pregnancy]. *Pol Arch Med Wewn.* 2007;117 (7):312-6. Polish.
23. Smyth A, Oliveira GH, Lahr BD, Bailey KR, Norby SM, Garovic VD. A systematic review and meta-analysis of pregnancy outcomes in patients with systemic lupus erythematosus and lupus nephritis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010;5(11):2060-8.
24. Levy RA, Vilela VS, Cataldo MJ, Ramos RC, Duarte JL, Tura BR et al. Hydroxychloroquine (HCQ) in lupus pregnancy: double-blind and placebo-controlled study. *Lupus.* 2001;10(6):401-4.
25. Clowse M, Magder L, Witter F, Petri M. Hydroxychloroquine in lupus pregnancy. *Arthritis Rheum.* 2006;54(11):3640-7.