

## Artigo Original/Original Article

# Lúpus eritematoso sistémico e gravidez – revisão de 51 gestações

## Systemic lupus erythematosus and pregnancy – a review of 51 gestations

Susana Marta\*, Rita Sousa\*, Graziela Carvalheira\*\*, Jorge Sousa Braga\*\*\*, Fátima Farinha\*\*\*\*, Guilherme Rocha \*\*\*\*\*, Carlos Vasconcelos \*\*\*\*\*

*Serviço de Obstetrícia, Hospital Geral de Santo António, Porto*

### ABSTRACT

**Objective:** To evaluate the outcomes of pregnancy in patients with systemic lupus erythematosus (SLE).

**Study Design:** Retrospective observational study.

**Population:** Fifty-one gestations in a total 43 different women with the diagnosis of SLE, followed at a tertiary care university centre over 15 years (1993 to 2007).

**Methods:** Clinical charts were reviewed analysing demographic and obstetric characteristics, as well as obstetric and neonatal outcomes.

**Results:** Mean age of women at the time of pregnancy was 28,7 years, with a standard deviation of 5,3. Diagnosis of SLE was present on average 6,3 years before pregnancy, with a standard deviation of 5,9. The disease was considered in remission at the time of conception in 35 cases. Anti-Ro (SSA) antibodies were present in 13 cases, and 22 had positive for antiphospholipid antibodies, including 11 cases that fulfilled the criteria for antiphospholipid syndrome. In 14 pregnancies of 13 women, there was previous renal impairment. There were three first trimester abortions, one fetal death at 24 gestational weeks and one termination of pregnancy due to maternal deterioration at 20 gestational weeks. Of the 46 remaining gestations that progressed past 24 weeks, 57% had no obstetric complications, nine were complicated by a flare, four had transitory hypertension, three developed preeclampsia, two gestational diabetes, two fetal growth restriction, two oligohydramnios and two preterm premature rupture of membranes. Renal involvement was the main manifestation in the lupic flares, occurring in 10 pregnancies of which five had previous renal impairment. Mean gestational age at delivery was 36,6 weeks, with a standard deviation of 2,8. There were eight preterm deliveries (six iatrogenic), 34 inductions of labour and ten elective cesarean sections. Two cases of neonatal lupus were registered, six newborns needed intensive care, and one neonatal death occurred due to extreme prematurity (24 gestational weeks).

**Conclusion:** Obstetric and neonatal outcome in women with SLE is relatively favourable, when pregnancy is closely managed by a multidisciplinary team in a tertiary care hospital.

---

\* Interna Complementar de Ginecologia e Obstetrícia

\*\* Interna Complementar de Medicina Interna

\*\*\* Assistente Graduado de Ginecologia e Obstetrícia

\*\*\*\* Assistente Graduada de Medicina Interna

\*\*\*\*\* Assistente Hospitalar de Nefrologia

\*\*\*\*\* Chefe de Serviço de Medicina Interna

## INTRODUÇÃO

O lúpus eritematoso sistémico (LES) ocorre predominantemente em mulheres em idade reprodutiva, e a sua associação com complicações obstétricas determina que estas mulheres sejam consideradas de alto risco, e vigiadas segundo um protocolo específico.<sup>1,2,3,4,5</sup>

Os riscos maternos mais frequentes estão relacionados com a exacerbação da doença (*flare*) e o possível desenvolvimento de pré-eclâmpsia e diabetes gestacional. As complicações decorrentes de parto pré-termo, a restrição de crescimento fetal (RCF) e o lúpus neonatal, fazem parte dos riscos perinatais mais prevalentes. A coexistência do síndrome anti-fosfolípido (SAF) torna o prognóstico obstétrico mais reservado.<sup>1,3,6,7</sup>

Estas complicações ocorrem mais frequentemente quando existe actividade da doença na altura da concepção, sendo por isso extremamente importante uma gravidez planeada.<sup>1,2,3,5</sup> As condições ideais para engravidar exigem que a doença esteja em remissão há mais de seis meses, que a tensão arterial esteja bem controlada e que a função renal se encontre dentro dos parâmetros habituais.<sup>1,2,3,5</sup>

Uma abordagem multidisciplinar na vigilância destas mulheres é determinante para o sucesso da gravidez.<sup>2,4</sup>

O objectivo deste trabalho foi avaliar o resultado da gravidez em doentes com LES, vigiadas no Hospital Geral de Santo António (HGSA).

## PACIENTES E MÉTODOS

Foi feita uma avaliação dos processos clínicos de 51 gestações, em 43 mulheres com LES (diagnosticado de acordo com os critérios do *American College of Rheumatology* de 1982) entre 1993 e 2007. Estas grávidas foram referenciadas para Obstetrícia pela consulta de Imunologia Clínica do HGSA, e vigiadas segundo o protocolo de actuação deste hospital (Quadro I).

Foi considerado que a doença estava em remissão na altura da concepção, quando o índice de actividade do LES (SLEDAI)<sup>8</sup> era inferior a 3 há mais de seis meses.

### Quadro I – Protocolo Geral de Actuação (Serviço de Obstetrícia/ Imunologia Clínica - HGSA)

Aconselhar uma gravidez planeada para uma fase de remissão da doença (mínimo de 6 meses) e consulta pré-concepcional

Consultas frequentes de obstetrícia /medicina interna (para detecção precoce de flares, pré-eclâmpsia, diabetes gestacional, RCF, bloqueio cardíaco congénito e avaliação de risco de parto pré-termo)

Ecografias e Doppler seriados e Ecocardiograma fetal semanal a partir das 16 semanas e quinzenal das 26-32 semanas

Monitorização seriada dos índices hematológicos e imunológicos da grávida

Aspirina em mini-dose uma vez diagnosticada a gravidez ou previamente em algumas situações

Heparina de baixo peso molecular uma vez diagnosticada a gravidez nas mulheres com SAF

Baixo limiar de internamento

Parto programado para as 37/38 semanas

Reavaliação precoce no pós-parto

## RESULTADOS

A idade média das grávidas foi de 28,7 anos, com um desvio padrão de 5,3. O tempo de evolução médio de LES foi de 6,3 anos, com um desvio padrão de 5,9. A doença foi considerada em remissão na altura da concepção em 35 gestações (68,6%).

A aspirina em baixa dose foi utilizada nas 51 gestações, havendo 29 gestações sob terapêutica com prednisolona, 20 com hidroxicloroquina, 5 com azatioprina e 13 com heparina de baixo peso molecular.

O anticorpo Anti-Ro (SSA) estava presente em 13 gestações, havendo 22 casos com anticorpos anti-fosfolípidos positivos (11 apresentavam critérios de síndrome anti-fosfolípido (SAF)). Havia atingimento renal prévio em 14 casos.

Em relação aos antecedentes obstétricos verificou-se que 26 mulheres eram primigestas (61%), havia 14 casos com história de um ou dois abortamentos prévios (33%), uma mulher com antecedentes de morte fetal intra uterina (2%) e um antecedente de morte neonatal (2%).

Ocorreram 3 abortamentos do 1º trimestre e uma morte fetal intra-uterina às 24 semanas numa mulher

com SAF e que suspendeu o antimalárico. Houve um caso de interrupção médica da gravidez às 20 semanas por agravamento do estado materno numa mulher com hipertensão arterial (HTA) e insuficiência renal crónica (IRC) por nefrite lúpica classe IV.

Das restantes 46 gestações que evoluíram para além das 24 semanas, não ocorreu nenhuma complicação durante a gravidez em 26 casos (57%). As intercorrências ocorridas estão descritas no Quadro II. Destas um oligoâmnios, um síndrome de HELLP e uma restrição de crescimento fetal ocorreram em mulheres com critérios de SAF.

Em 9 casos ocorreu um *flare* durante a gravidez e puerpério, havendo 3 casos de *flare* durante o primeiro ano após o parto (Quadro III). Destes, 42% foram moderados e 58% severos. A manifestação nos *flares* lúpicos (Quadro IV) foi predominantemente renal, ocor-

rendo em 10 gestações (83,3%). Em metade destas, as mulheres apresentavam envolvimento renal prévio.

A média da idade gestacional na altura do parto foi de 36,6 semanas, com um desvio padrão de 2,8. Ocorreu um parto às 24 semanas por indicação médica numa mulher com diagnóstico de SAF e nefrite lúpica que desenvolveu um síndrome de HELLP.

Oito partos foram pré-termo (17,4%), 6 por indicação médica e 2 espontâneos. O trabalho de parto foi induzido em 34 casos, tendo havido 10 cesarianas electivas.

Não ocorreu nenhum caso de mortalidade materna.

A média de peso dos recém-nascidos foi de 2671 gramas. Houve 2 casos de lúpus neonatal (1 lúpus cutâneo e 1 bloqueio aurículo-ventricular completo). Seis recém-nascidos necessitaram de internamento nos cuidados intensivos neonatais. Ocorreu 1 morte neonatal por complicações resultantes de prematuridade extrema (24 semanas).

## DISCUSSÃO

Neste estudo, a incidência de abortamentos espontâneos do 1º trimestre (6%) não foi muito diferente daquela descrita na literatura, não parecendo existir correlação com a actividade da doença, tal como se encontra relatado noutros estudos, visto que estas mulheres tinham doença clinicamente inactiva.<sup>1,4</sup>

Há muito que está estabelecido que a presença de anticorpos anti-fosfolipídeos é um factor de risco para abortamento,<sup>1,2,7</sup> sendo de extrema importância a precocidade da primeira consulta na gravidez. Constatou-se que um dos abortamentos do 1º trimestre e a morte fetal intra-uterina ocorreram em mulheres com critérios de SAF.

Neste estudo, nas gestações que progrediram para além das 24 semanas, registaram-se 19,6% de *flares* durante a gravidez e puerpério, estando este valor de acordo com o descrito na literatura para *flares* moderados e severos (15-30%).<sup>1</sup> Acredita-se que a actividade da doença na altura da concepção e a descontinuação da terapêutica com anti-maláricos sejam os principais factores de risco para exacerbação da doença durante a gravidez.<sup>1,3</sup> Nesta amostra apenas uma mulher interrompeu a terapêutica com anti-maláricos

**Quadro II** – Intercorrências na gravidez

	n (%)
Flare	9 (19,6)
HTA gestacional	4 (8,7)
Pré-eclâmpsia/ S. HELLP	3 (6,8)
Diabetes Gestacional	2 (4,3)
Restrição de Crescimento Fetal	2 (4,3)
Oligoâmnios	2 (4,3)
Ruptura Prematura de Membranas Pré-Termo	2 (4,3)

**Quadro III** – Distribuição dos casos de flare

Período	Nº de Flares (%)
1º Trimestre	1 (8)
2º Trimestre	5 (42)
3º Trimestre	2 (17)
Puerpério	1 (8)
Até um ano após	3 (25)

**Quadro IV** – Manifestação dos flares lúpicos

Manifestação	Nº Gestações (%)
Lesões cutâneas	2 (16,7)
Trombocitopenia	2 (16,7)
Artrite	2 (16,7)
Envolvimento renal	10 (83,3)
Sistema Nervoso Central	2 (16,7)

tendo ocorrido uma morte fetal intra-uterina às 24 semanas. Das mulheres com doença inactiva há mais de 6 meses (68,7%), 85,7% não apresentaram *flares*, e naquelas com doença activa, os *flares* ocorreram em apenas 44%. Este resultado poderá significar que apesar da doença não ter sido considerada em remissão, estaria controlada, tendo em conta que a amostra era de mulheres previamente vigiadas na consulta de Imunologia Clínica.

Apesar de na literatura a manifestação predominante nos *flares* lúpicos ser o atingimento cutâneo,<sup>1,4,9</sup> verificou-se nesta amostra que o atingimento renal foi o mais comum, ocorrendo em 83,3% dos *flares*. Em metade das gestações existia doença renal prévia à gravidez, sendo que nestes o *flare* renal surgiu mais precocemente na gravidez. Esta discrepância poder-se-á atribuir ao sub diagnóstico de outras manifestações que poderão ser mimetizadas pelos sintomas próprios da gravidez.

Os *flares* lúpicos têm a mesma probabilidade de ocorrer em qualquer fase da gravidez.<sup>1,3</sup> Nesta amostra a maior parte ocorreu no 2º trimestre (42%), mas é importante ter presente que o risco de exacerbação da doença persiste até um ano após o parto, período em que se registaram 25% dos *flares* neste estudo.

Apenas 3 casos (6,8%), desenvolveram pré-eclampsia e todos ocorreram em gestações de mulheres com nefrite lúpica prévia à gravidez, o que vem de acordo com o facto de a HTA e a doença renal serem os principais factores de risco para o desenvolvimento desta condição.<sup>1,2,3</sup>

A RCF só foi registada em 2 casos desta amostra, um deles numa mulher com SAF, condição que se tem destacado como factor de risco para o desenvolvimento de insuficiência placentar.<sup>1,3,7</sup>

As variadas definições utilizadas para parto pré-termo e o facto deste poder ser multifactorial nas mulheres com LES, faz com que a incidência de parto pré-termo registada em alguns estudos varie desde 20% a 54% em centros terciários<sup>1,4</sup> sendo que nesta série o valor foi de 17,4% (8 casos em 46 gestações). A PPROM é uma causa importante de parto pré-termo, e em vários estudos está descrito que a maioria

de partos pré-termo são espontâneos.<sup>1,2</sup> Nesta amostra verificou-se que a PPROM foi a causa dos partos pré-termo espontâneos e que a maioria (75%) ocorreram por indicação médica, por agravamento do estado materno e/ou fetal.

Apesar de estar descrita uma elevada morbidade e mortalidade neonatal nas grávidas com lúpus,<sup>1,2,6</sup> registaram-se neste estudo 2 casos de lúpus neonatal, 6 internamentos na unidade de neonatologia, tendo havido apenas uma morte neo-natal e esta devida a complicações resultantes de prematuridade extrema. É reconhecida a associação entre a presença de anticorpos Anti-Ro (SSA) com o desenvolvimento de bloqueio cardíaco congénito.<sup>5,6</sup> Nesta amostra foi diagnosticado um bloqueio aurículo-ventricular completo, em que a mãe era Anti-Ro (SSA) positiva.

Apesar de existir consenso em relação ao risco aumentado da gravidez numa mulher com lúpus, a ocorrência de complicações obstétricas e neonatais tem vindo a diminuir nos últimos anos. O prognóstico obstétrico e neonatal numa mulher com LES é favorável desde que a gravidez seja cuidadosamente planeada e vigiada por uma equipa multidisciplinar.

## REFERÊNCIAS

1. Megan E.B. Clowse. Lupus Activity in Pregnancy. *Rheum Dis Clin N Am*; 2007; 33: 237-252.
2. Frank R. Witter. Management of the High Risk Lupus Pregnant Patient. *Rheum Dis Clin N Am*; 2007; 33: 253-265.
3. Jennifer B. Warren, Robert M. Silver. Autoimmune disease in pregnancy: systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome. *Obstet Gynecol Clin N Am*; 2004; 31: 345-372.
4. Francisco Carmona et al. Obstetrical outcome of pregnancy in patients with systemic lupus erythematosus. A study of 60 cases. *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology*. 1999; 83: 137-142.
5. Peter H. Schur, Bonnie L. Bermas. Pregnancy in women with systemic lupus erythematosus. *UpToDate*; 2007; <http://www.uptodate.com>.
6. Peter M. Izmirly, Tania L. Rivera, Jill P. Buyon. Neonatal Lupus Syndromes. *Rheum Dis Clin N Am*; 2007; 33: 267-285.
7. Guillermo Ruiz-Irastorza, Munther A. Khamashta. Antiphospholipid Syndrome in pregnancy. *Rheum Dis Clin N Am*; 2007; 33: 287-297.
8. Bombardier C, Gladman DD, Urowitz MB, Caron D, Chang CH, and the Committee on Prognosis Studies in SLE. Derivation of the SLEDAI: a disease activity index for lupus patients. *Arthritis Rheum* 1992;35:630-40.
9. Fernanda Lima et al. Obstetric Outcome in systemic lupus erythematosus. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, 1995; Vol 25 No 3 (Dec): 184-192.