

LUPUS E GRAVIDEZ

LUPUS AND PREGNANCY

Fernanda Garanhani de Castro Surita¹

José Guilherme Cecatti²

Ricardo Barini²

Mary Angela Parpinelli¹

João Luiz Carvalho Pinto e Silva³

1 - Professor Assistente

2 - Professor Doutor

3 - Livre Docente, Chefe do Setor de Obstetrícia

Endereço para Correspondência:

Disciplina de Obstetrícia

FCM/CAISM/UNICAMP

Fone: (019) 239.7910

Cx. Postal 6030

CEP 13083970 - Campinas SP

Lupus e Gravidez

Lupus and Pregnancy

Resumo:

O Lupus eritematoso é uma doença autoimune de origem desconhecida que pode acometer vários órgãos e sistemas.

Por acometer preferencialmente mulheres jovens, a ocorrência de gravidez em mulheres lúpicas não é tão rara. A gravidez pode alterar de alguma forma o curso da doença e a doença pode interferir nos resultados gestacionais dessas mulheres.

Com objetivo de avaliar essa interferência, foram avaliadas a evolução gestacional, a ocorrência de doença ativa e os resultados perinatais de 40 gestantes lúpicas acompanhadas em nosso Serviço. Neste grupo, 21 pacientes apresentaram lupus em atividade durante a gravidez; 5 evoluíram para aborto, 17 para parto vaginal, 12 para cesárea e 6 tiveram parto fora do serviço. Houve uma morte materna. Nos resultados perinatais,

houve altos índices de perdas gestacionais (30%), de prematuridade (44%) e de PIG (43%), que são ainda maiores quando analisadas em separado as mulheres com doença ativa. Salienta-se a importância da orientação pré-gestacional dessas mulheres para que engravidem com a doença sob controle e que sejam esclarecidas de que se trata de uma gestação de alto risco.

Palavras chaves: Gravidez, lupus eritematoso, autoimunidade

Summary:

Systemic Erytematous Lupus (SLE) is an autoimmune disease of unknown etiology that can affect multiple systems and organs. Its incidence in pregnant women is not rare since it is manifested usually during the reproductive ages. Pregnancy can modify the course of the disease and the disease itself can interfere with gestational outcome. To evaluate this two-way interference we studied 40 patients with SLE with interest on gestacional outcome and presence of disease activity. In this group, 21 patients had active disease during pregnancy; 5 had abortion, 17 had vaginal delivery, 12 cesarean and 6 delivered in others services. One maternal death was observed. Perinatal results show 30% pregnancy loss, 44% of premature delivery and 43% of small for gestational age infants. These data are even worse when analyzed in separate for women with active disease. We consider that these women should be advised during pre-pregnancy period to wait for full

disease control before attempting pregnancy and that they should be warned of the high-risk characteristics of pregnancy associated with SLE.

Key words: systemic erythematosus lupus, pregnancy, autoimmunity

Lupus e Gravidez

Introdução.

O lupus eritematoso é uma doença sistêmica de origem autoimune, que acomete preferencialmente mulheres em idade reprodutiva. A etiologia do lupus permanece desconhecida, embora existam várias teorias que vão desde fatores genéticos, presença de processos virais, uso de drogas, fatores hormonais ou ambientais. Ocorre ainda uma alteração imunológica com a presença de linfócitos B hiperreativos e linfócitos T-supressor deficientes, que modificam a imunorregulação normal do organismo e promovem a formação de auto-anticorpos. Estes podem causar reação inflamatória nos mais diversos órgãos e sistemas, fazendo com que a manifestação clínica da doença seja polimorfa e a evolução variável ⁷.

As lesões decorrentes dessa patologia podem acometer pele, rins, sistema nervoso central, articulações e sangue. Os critérios de atividade da doença e as provas laboratoriais diagnósticas baseiam-se na detecção dos auto anticorpos e deposição de imunocomplexos ⁷.

Com o aperfeiçoamento diagnóstico e terapêutico, sua incidência parece ter aumentado, atingindo 1:1000 na população geral. Acomete preferencialmente mulheres, na proporção de 4:1 entre a segunda e quarta décadas de vida. Tornou-se também mais freqüente sua associação com o ciclo grávido-puerperal, condição que exige redobrada atenção por parte dos obstetras e reumatologistas pelo maior risco de complicações maternas e perinatais. Os índices de perdas gestacionais, prematuridade, retardo de crescimento intra-uterino e baixo peso entre as pacientes lúpicas são maiores

que nas pacientes sem esta patologia, principalmente quando há doença ativa durante a gravidez ⁴. A gestação pode piorar o prognóstico a longo prazo das mulheres lúpicas que já tenham comprometimento da função renal ⁹.

O diagnóstico do lupus se baseia fundamentalmente nos critérios da Associação Americana de Reumatologia (ARA) de 1982. São necessários quatro ou mais desses critérios presentes para o diagnóstico de certeza. Pacientes que não apresentem os quatro critérios e que tenham forte suspeita da patologia, necessitam seguimento pela probabilidade de que desenvolvam novas manifestações da doença e se estabeleça o diagnóstico de certeza. Os critérios da ARA estão descritos no quadro 1 ^{2,7}.

Neste trabalho será descrita a experiência do Serviço de Obstetrícia do CAISM/UNICAMP com 40 gestantes lúpicas e seus resultados perinatais.

Material e Métodos.

Foram estudadas 40 pacientes lúpicas no ciclo grávido-puerperal no período de maio de 1986 a junho de 1995. Os dados dos primeiros 16 casos foram coletados de forma retrospectiva, através de revisão de prontuários médicos e os das outras 24 pacientes foram coletados de forma prospectiva em uma ficha auxiliar pré codificada.

As gestantes foram seguidas no Ambulatório de Pré-Natal Especializado e pela Disciplina de Reumatologia do Departamento de Clínica Médica da FCM/UNICAMP.

Resultados

No período estudado ocorreram 28000 partos na maternidade do CAISM. A frequência estimada de LES no serviço foi de 1,45 para cada 1000 partos.

A idade das gestantes variou de 18 a 39 anos (média de 27 anos). A paridade de um a cinco (média de 1,26). O antecedente de aborto variou de 0 a 3 (média de 0,32) e o índice de perdas gestacionais prévio à gravidez índice foi de 40%.

Quanto ao diagnóstico da patologia, 11 pacientes apresentaram quatro ou mais dos critérios da ARA, 8 apresentaram três critérios, 11 apresentaram dois critérios e 10 apresentaram apenas um critério. Na Tabela 1 são descritos os critérios da ARA na frequência em que foram encontrados nas gestantes estudadas

Das 40 gestantes, 21 apresentaram lupus em atividade em algum momento do seguimento pré-natal. Os sinais clínicos de atividade da doença mais freqüentes foram as alterações cutâneas, acometimento renal, artrite, miosite, febre, anemia, alopecia e alterações neuropsíquicas. Estes dados estão sumarizados na tabela 2, ressaltando que algumas das gestantes apresentaram mais de um desses sinais.

Nos resultados de exames laboratoriais, houve alta freqüência de positividade do fator anti-núcleo (FAN), da presença de células LE, de leucopenia e de alteração do coagulograma (TTPA). Os exames que mostraram alterações importantes no grupo estudado estão descritos na tabela 3.

Com relação ao término da gravidez, 5 pacientes abortaram, 29 evoluíram para parto no serviço e 6 perderam seguimento.

Quanto à via de parto, o parto foi vaginal ocorreu em 58,6% dos casos e a cesárea em 41,4%. (tabela 4).

Os resultados perinatais estão descritos na tabela 5. Para facilitar a interpretação os dados as pacientes com LES inativo foram separadas das com doença em atividade. Chama a atenção a frequência de perdas gestacionais, o índice de prematuridade, o índice de baixo peso e de recém nascidos pequenos para a idade gestacional. Houve 3 óbitos fetais e 4 óbitos neonatais.

Houve uma morte materna entre as pacientes estudadas (frequência calculada de 25/1000 na população estudo). O caso será brevemente descrito a seguir:

22a, G1P0, admitida no serviço com 30 semanas de amenorréia e síndrome nefrótica secundária ao LES, evoluiu

para parto cesárea na 31ª semana por sofrimento fetal. Houve piora clínica no puerpério com insuficiência renal e emagrecimento importante. Foi submetida a biópsia renal e o diagnóstico foi de glomerulonefrite membrano-proliferativa. Foi tratada com corticosteroides sem resposta satisfatória. Evoluiu com derrame pleural, ascite volumosa, caquexia e óbito dois meses após o parto por insuficiência respiratória aguda.

DISCUSSÃO:

As investigações sobre o lúpus eritematoso sistêmico em gestantes evidenciam que essas pacientes apresentam resultado gestacional pior que o restante da população. Entretanto os conhecimentos da fisiopatologia da doença, dos efeitos do lúpus sobre a gestação, da gestação sobre o lúpus e as opções terapêuticas são escassos. Ser portadora de

lúpus, mesmo fora da gestação, já é uma condição aparentemente grave. De maneira geral a expectativa de vida dessas mulheres é considerada mais limitada com relação a população geral.

O desenvolvimento de novas técnicas para a detecção de auto-anticorpos e de drogas imunossupressoras com menor toxicidade, aumentou a expectativa e principalmente a qualidade de vida dessas pacientes. Conseqüentemente houve elevação na frequência de gestações em mulheres portadoras de lupus, provocando uma mudança no foco das atenções que passou a se concentrar nas duas questões mais carentes de informações: como a doença compromete a gestação e o que a gestação causa na evolução da doença.

As controvérsias sobre o assunto persistem. Alguns autores acham que pode haver piora clínica do LES durante a

gestação, principalmente no primeiro trimestre e no puerpério³. Há referências de melhora clínica e de que as doses das drogas imunossupressores utilizadas podem ser reduzidas durante o período gestacional. Porém há indícios de que esta variabilidade se relacione com a atividade da doença no período próximo a concepção. Pode-se afirmar que, geralmente, as pacientes com doença estável ou inativa mantêm esta situação durante a gravidez. Por outro lado as que engravidam com doença em atividade ou com diagnóstico feito durante a gravidez demonstram tendência de piora clínica e laboratorial⁹.

O tratamento do LES durante a gestação é basicamente o mesmo que nas pacientes não grávidas. A droga de escolha é a prednisona, que pode ser administrada em doses de até 1 mg/K/dia. Os casos mais graves podem receber pulsoterapia (doses farmacológicas intravenosa) com metilprednisolona

nos casos mais graves. Mesmo a azatioprina pode ser empregada quando os corticóides não trouxerem resultados satisfatórios. Seu emprego se restringe aos casos de nefrite, alterações do SNC ou doença cutânea grave, refratários ao corticóide, apesar dos efeitos indesejáveis descritos sobre o feto (imunossupressão, polidactilia). A ciclofosfamida é outra opção terapêutica porém de uso mais reservado ^{1 2}.

Nesta casuística salientamos os aspectos negativos do resultado perinatal encontrado, que são semelhantes ao da literatura publicada. Mintz, em 1986, num estudo multidisciplinar com 102 gestações em 75 pacientes lúpicas, já mostrava altas taxas de prematuridade, de recém nascidos pequenos para a idade gestacional e um índice de perdas gestacionais de 21% ⁸.

Considerando-se que o atendimento deste grupo de pacientes se deu em ambulatório especializado, com equipe de assistência treinada no seguimento dessas gestantes e levando-se em conta que as pacientes também foram seguidas por um reumatologista, é preocupante o número de perdas gestacionais encontradas (30%). Isso talvez possa ser explicado pela presença de sinais de atividade da doença em mais da metade das pacientes observadas.

No estudo em questão, por razões técnicas, não foi realizada a pesquisa dos anticorpos antifosfolípidos. Na literatura descreve-se maior índice de perdas gestacionais em pacientes assintomáticas portadoras do anticorpo antifosfolípide. Lockshin em 1987 descreve maior incidência de óbitos fetais nas gestantes lúpicas que apresentavam anticorpo anticardiolipina, mostrando que esse pode ser mais um sinal de mau prognóstico entre as gestantes lúpicas. Esses

dados de literatura associados ao mau resultado perinatal encontrado nas pacientes acompanhadas nesta série, fizeram com que recentemente incluíssemos na avaliação destas gestantes, a pesquisa dos anticorpos antifosfolípides, tanto o anticoagulante lúpico como o anticorpo anticardiolipina ⁶.

A prematuridade e o número de recém nascidos pequenos para a idade gestacional parecem claramente associados às pacientes com LES ativo, quando comparadas às com lupus inativo. Esse dado também é concordante com a literatura mundial, onde se evidencia que o LES ativo em qualquer período da gestação ou mesmo próximo ao período da concepção agrava o prognóstico da gestação ⁷.

A via de parto tem habitualmente indicação obstétrica nas gestantes com LES. Porém as repercussões da patologia sobre a placenta e o feto, principalmente se o anticorpo

anticardiolipina estiver presente, elevam a taxa de sofrimento fetal (crônico ou agudo), e conseqüentemente as taxas de cesárea nessas mulheres ⁵.

O número de abortos foi semelhante nas pacientes com doença ativa ou inativa. Como a casuística descrita é pequena não há como tecer considerações sobre esse aspecto. Na literatura mundial é descrito maior número de abortos nas gestantes com LES em atividade, nas portadoras de síndrome antifosfolípídica e inclusive a possibilidade de piora clínica da patologia após o aborto ³.

A alta incidência de acometimento renal pode ter piorado o prognóstico da gestação no grupo de pacientes estudadas. Nesta situação o LES se faz acompanhar de hipertensão arterial severa, proteinúria maciça e requer tratamento

agressivo, tanto do LES propriamente dito como da hipertensão arterial³.

O LES, por acometer a microcirculação, favorece maior incidência de pré-eclâmpsia em gestantes lúpicas com doença renal ativa. Deve sempre ser feito o diagnóstico diferencial entre a nefrite lúpica e a hipertensão gestacional para que a paciente seja tratada adequadamente. A presença de hipertensão e proteinúria podem confundir o obstetra quando presentes em gestantes sem o diagnóstico prévio de uma doença autoimune primária, indicando o tratamento da paciente como portadora de hipertensão gestacional, quando por trás desse quadro pode coexistir outra patologia que cause acometimento da microcirculação renal como o LES⁴. Esta situação deve ser considerada especialmente frente a hipertensão gestacional de início precoce e já presente proteinúria significativa desde o início do quadro clínico.

Finalizando, vale salientar que o LES é uma doença de várias faces e que quanto mais presente nas hipóteses para diagnóstico diferencial, mais vezes será indentificado. Os obstetras e os clínicos devem orientar as pacientes com LES sobre o momento oportuno para ocorrer uma gestação e também contraindicá-la nos casos mais graves em que há doença renal ou neurológica de difícil controle. Idealmente as mulheres devem procurar engravidar com um período de pelo menos um ano de intervalo livre de atividade da doença. A paciente lúpica deve ser sempre informada de que sua gestação pode ter um resultado desfavorável, mesmo com um bom controle clínico da doença.

O LES deve fazer parte do diagnóstico diferencial nas gestações de pacientes com hipertensão arterial de difícil controle, que ocorram em idade gestacional mais precoce, nos

casos de óbito fetal sem causa aparente, nos retardos de crescimento intra-uterino, nas pacientes com má história obstétrica sem outra patologia associada, enfim sempre que obtivermos um mau resultado perinatal.

O resultado da avaliação destas pacientes, fez com que em nosso serviço fosse montado um protocolo de assistência às gestantes lúpicas, na expectativa de melhorarmos principalmente os resultados perinatais dessas mulheres, através do seu melhor acompanhamento clínico e obstétrico e de planejamento familiar adequado.

Referências Bibliográficas

- 1 - Brigs GG, Freeman RR, Yaffe SJ.** Drogas na Gravidez e Lactação. Roca, 1987.

2 - Calabrich J L S, Azevedo I M, Nogueira J A, Silva C C L.

Lúpus Eritematoso Sistêmico na Gravidez. RBM -
Ginecologia e Obstetrícia-1994, vol V(6):.

3 - Gatenby P A. Systemics Lupus Eritematosus and

Pregnancy. Aust NZ J Med, 1989, 19: 261-78.

4 - Imbasciati E, Surian M, Bottino S, Cosci P, Colussi G,

Ambroso G C, Massa E, Minetti L, Pardi G, Ponticelli

C .Lupus Nephropaty and Pregnancy - A study of 26
pregnancies in paciets with Systemic Lupus
erytematosus and Nephritis. Nephron, 1984, 36:46-51.

5 - Lockshin M D, Druzin M L, Goei S, Qamar T, Magid M S,

Jovanovic L, Ferenc M Antibody to Cardiolipin as a
predictor of fetal distress or death in pregnant patients

with Systemic Lupus Erythematosus. N Engl J Med, 1985, 18:152-6.

6 - Lockshin M D, Qamar T, Druzin M L. Hazards of Lupus Pregnancy. J Rheumatology, 1987, vol 14 suppl 13:214-7.

7 - McHugh N J, Maddison PJ. Systemic lupus erythematosus: Biological effects and management. *In* : Prennancy, Autoimmunity, and Connective Tissue Disorders. Scott J S, Bird H A. Oxford University Press 1990.

8 - Mintz G, Nizócity J, Gutierrez G, Garcia-Alonso A Karchmer S. Prospective study of pregnancy in systemic lupus erythematosus. Results of a

multidisciplinary Approach. J Rheumatology, 1986,
13(4):732-9.

**9 - Varner M W, Meehan RT, Syrop CH, Strottmann MP,
Goplerud CP.** Pregnancy in patients with systemic lupus
erythematosus. J Obstet Gynecol,1983, 15:1025-40
1983.