



Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz



ESCOLA POLITÉCNICA DE SAÚDE
JOAQUIM VENÂNCIO

FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ
ESCOLA POLITÉCNICA DE SAÚDE JOAQUIM VENÂNCIO
ENSINO MÉDIO INTEGRADO À EDUCAÇÃO PROFISSIONAL TÉCNICA DE NÍVEL
MÉDIO EM SAÚDE
LABORATÓRIO EM BIODIAGNÓSTICO EM SAÚDE

Pâmella Nowaski Lugon

O LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO E A GESTAÇÃO

Rio de Janeiro

2007

Pâmella Nowaski Lugon

Lúpus Eritematoso Sistêmico e a Gestação

Monografia de conclusão de curso técnico de nível médio em Laboratório em Bodiagnóstico em Saúde.

Orientadores: Mônica Mendes Caminha Murito
Valmir Laurentino Silva

Rio de Janeiro

2007

*Essa monografia é dedicada ao meu primo Igor,
por me ensinar que se podem extrair coisas
positivas de momentos difíceis e, sobretudo,
aprender com elas. Dedico também a mulheres
com Lúpus que com coragem, assumem os
riscos e decidem ser mães.*

AGRADECIMENTOS

Gostaria de agradecer ao Valmir, pela ajuda sempre tão solícita e pelo apoio e confiança depositados em mim e neste trabalho. Agradeço também à Mônica pela presença tão amiga.

Agradeço aos meus pais, irmão e familiares por auxiliarem em muito mais do que na construção desta monografia. Proporcionaram que eu chegasse a esta escola e aonde quer que eu me propusesse a ir.

Agradeço ao namorado pelo incentivo constante e aos amigos, sem os quais nenhum trabalho teria o mesmo prazer e graça.

Agradeço, enfim, a todos que fizeram parte, de uma forma ou de outra, da minha história na EPSJV. Obrigada!

*“Deus não podia estar em todos os lugares e
por isso criou as mães.”*

Provérbio Judaico

RESUMO

O Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) é uma doença crônica auto-imune, onde o Sistema Imunitário passa a reconhecer células próprias do organismo como antígenos. São gerados, com isso, complexos imunes nocivos a diversos órgãos do organismo. O LES acomete, principalmente, mulheres em idade reprodutiva. Com o avanço terapêutico da medicina, são comuns os casos de gestação associadas ao LES. Alguns autores discordam acerca da possibilidade de uma gestação bem sucedida no LES. Neste trabalho, foram reunidos vinte e um autores e suas respectivas opiniões para construção de um quadro que sintetiza os indicadores de comprometimento fetal observados por cada um deles. A grande maioria observou diversos indicadores de comprometimento fetal, no entanto, defendem a gestação lúpica, propondo uma intensa cooperação entre a equipe médica da mãe para o sucesso da gestação.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	7
2 OBJETIVOS	9
3 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	10
3.1 O LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO.....	10
3.2 PATOGÊNESE.....	12
3.2.1 Etiologia.....	12
3.2.2 Lesões.....	17
3.2.2.1 <i>Manifestações Do Aparelho Locomotor</i>	19
3.2.2.2 <i>Manifestações Oculares</i>	20
3.2.2.3 <i>Manifestações Gastrointestinais</i>	21
3.2.2.4 <i>Manifestações Cardiovasculares</i>	21
3.2.2.5 <i>Manifestações Dermatológicas</i>	22
3.2.2.6 <i>Manifestações Pleuropulmonares</i>	23
3.2.2.7 <i>Manifestações Vasculares</i>	24
3.2.2.8 <i>Manifestações Do Sistema Nervoso</i>	24
3.2.2.9 <i>Manifestações Renais</i>	25
3.2.2.10 <i>Manifestações Hematológicas</i>	25
3.2.3 Diagnóstico.....	26
4 LÚPUS E GRAVIDEZ	28
4.1 IMUNIDADE NA GESTAÇÃO ASSOCIADA AO LES: A INFLUÊNCIA HORMONAL	28
5 RESULTADOS	30
5.1 DISCUSSÃO.....	32
6 CONCLUSÕES	37
BIBLIOGRAFIA	38

1 INTRODUÇÃO

O Lúpus eritematoso (LE) é uma doença crônica auto-imune, caracterizada pela alteração do funcionamento do sistema imunitário, que passa a fabricar anticorpos e células responsáveis pela defesa do organismo contra células próprias do indivíduo, identificadas como “corpos estranhos”.

De causa desconhecida, é subdividido sob o ponto de vista clínico patológico em Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES), Lúpus Eritematoso Cutâneo Crônico ou Discóide (LECC ou LED) e Lúpus Cutâneo Subagudo (LECS). O LES é considerado o subtipo mais agressivo da doença devido à possibilidade de acometimento de diversos órgãos como pele, articulações, rins, sistema circulatório, pulmões, aparelho digestivo, aparelho respiratório, aparelho genital, sistema nervoso, dentre outros. O LECC ou LED é considerado mais ameno por se restringir às lesões de pele e mucosa. O LECS é o estágio intermediário da doença, entre o LES e o LECC ou LED.

Hipócrates, chamado o pai da medicina, foi o primeiro a descrever o Lúpus, caracterizado por lesões erosivas no rosto (400 anos a.C.). Em 1851, o médico francês Pierre Cazenave observou pessoas que apresentavam lesões avermelhadas no rosto, cobrindo o nariz e as bochechas, causando “feridinhas”. Tais lesões foram comparadas à mordida de um lobo, e a doença recebeu o nome de *lope Erythematosus*, que significa lobo vermelho. Um pouco mais tarde, em 1895, o médico canadense Sir William Osler, trabalhando no Hospital Johns Hopkins, em Baltimore, caracteriza melhor o Lúpus após a constatação do envolvimento de outros órgãos além da pele e adiciona o termo “sistêmico” ao nome da doença, conceituando o subtipo Lúpus Eritematoso Sistêmico.

Embora seja uma doença de causa desconhecida, existem especulações sobre a etiologia do LES. O LES tende a ser mais comum e grave em pessoas de cor de pele negra. Chineses e alguns asiáticos também apresentam grande incidência. Pode acometer ambos os sexos, porém possui grande prevalência em mulheres em idade reprodutiva (numa proporção de nove mulheres para um homem, dentre as quais a maioria é de origem africana). Fatores ambientais como exposição à radiação ultravioleta, uso de drogas (hidralazina, procainamida, cloropromazina e vários anticonvulsivantes) e consumo de brotos de alfafa também são associados à ocorrência do LES. Há também a influência da predisposição genética.

Devido ao comum acometimento de mulheres em idade reprodutiva pelo Lúpus, torna-se igualmente constante os históricos de gravidez em mulheres lúpicas, visto que a doença em si não afeta a fertilidade das pacientes. Segundo Friedman e Rutherford (1965), o Lúpus se

associa à gravidez numa proporção de um (1) para cada mil seiscentos e sessenta (1660) gestações. Tal constatação nos leva à necessidade da realização de um levantamento bibliográfico relativo à doença e à sistematização da opinião dos autores acerca das possibilidades de uma gestação bem sucedida ou não nas mulheres com LES.

2 OBJETIVOS

- Realizar uma revisão bibliográfica relativa ao LES, priorizando as suas manifestações em gestantes e fetopatias resultantes desse agravo.
- Sistematizar a conclusão dos autores dos artigos examinados acerca das possibilidades de gestações bem sucedidas no LES, por meio da construção de quadro com indicadores de comprometimento fetal.

3 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

3.1 O LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO (LES)

Segundo Andreoli *et al* (1998), o LES é classificado como doença por imunocomplexos, pois se trata de uma doença mediada por anticorpos, caracterizada pela produção de uma enorme quantidade de auto-anticorpos dirigidos contra uma grande variedade de constituintes próprios, como pode ser observado no Quadro 1 em seguida.

Quadro 1- Lúpus Eritematoso Sistêmico – Auto-Anticorpos*			
Anticorpo	Incidência	Antígeno	Importância Clínica
FAN	95%	Múltiplos	Teste repetidamente negativo torna o diagnóstico improvável.
Anti-DNA	70%	DNA	Específico para LES. Associado à nefrite.
Anti Sm	30%	6 tipos de RNA nuclear	Específico para LES.
Anti RNP	40%	Proteína U1 RNA	Aparece em síndromes mistas. Com anti-DNA negativo, o risco de nefrite é baixo.
Anti Ro (SS-A)	30%	Proteína Y1-Y6 RNA	Aparece em lúpus cutâneo subagudo; LES no idoso e RN. Associado à nefrite.
Anti La (SS-B)	10%	Fosfoproteína de transporte Rna pol-3	Associado ao anti-Ro; Síndrome de Sjögren e nefrite.
Anti- histona	70%	Histonas	Mais em lúpus por droga (95%) que espontâneo.
Anticardiolipina	50%	Fosfolípidos	Risco de trombozes, abortosm trombocitopenia, ↑PTT, VDRL falso +.
Antieritrócito	60%	Anti-superfície de hemácia	Poucos fazem hemólise.
Antilinfócitos	70%	Antígeno de superfície linfócito T	Leucopenia e disfunção.
Antineuronal	60%	Antígeno de superfície	No líquor → IgG alta; correlaciona-se

*

		neuronal	com LES de SNC.
--	--	----------	-----------------

*Skare, *Reumatologia: Princípios e Prática*. Rio de Janeiro, Guanabara-Koogan, 1999, p. 134.

Este processo foi bem documentado na doença renal, não sendo bem elucidado no caso de outros sistemas de órgãos. Os anticorpos antinucleares (AAN) e anti- DNA de duplo filamento (anti- DNAds) reagem com antígenos na circulação ou no glomérulo, com conseqüente fixação do complemento, seguida de liberação de fatores quimioterápicos e de mediadores da inflamação pelos leucócitos. O depósito contínuo de anticorpos e a indução da inflamação podem finalmente conduzir à lesão renal irreversível, o que também pode acontecer com demais órgãos.

A evolução clínica da doença exhibe períodos de remissão e recidiva aguda ou crônica, no quais o espectro clínico da doença pode variar desde as formas mais leves de exantema até ao comprometimento ameaçador à vida de órgãos internos. As causas mais comuns de morte no LES incluem insuficiência renal, hemorragia, infecção, doença pulmonar e vasculite. A taxa de sobrevivência de 10 anos é de aproximadamente 90%.

De acordo com Skare (1999), embora ambos os sexos possam ser afetados, o LES atinge predominantemente as mulheres (numa proporção de nove mulheres para cada homem), em idade reprodutiva. Crianças e idosos são afetados mais raramente. A doença tende a ser mais comum e severa em pessoas afro-descendentes, sendo de incidência mais alta também em certos chineses e asiáticos.

Como já elucidado na introdução, o LES corresponde a um subtipo do Lúpus. Torna-se relevante abordar de forma mais específica os demais subtipos, classificados e definidos por Andreoli (1998) da seguinte forma:

- Idiopático
 - Sistêmico (LES)
 - Discóide (LED)
 - Cutâneo Subagudo (LECS)
 - De início tardio
 - Neonatal
- Induzido por medicamentos

Noventa por cento dos pacientes com LED apresentam doença limitada à pele. Dez por cento daqueles com LES idiopático exibem lesões cutâneas discóides no início da doença e, em 25%, tais lesões surgem no decorrer da doença.

O LECS geralmente ocorre em pacientes negativos para anticorpos antinucleares (AAN) e positivos para anticorpos anti-Ro (SS-A). Skare (1999) pontua que as chances de desenvolvimento de doença mais séria com lesão renal ou de sistema nervoso central são poucas.

O LES de início tardio, definido pelo seu início depois dos 50 anos de idade, é responsável por cerca de 15% de todos os casos. Estes pacientes sofrem incidência mais alta de doença pulmonar intersticial, porém bem menos comprometimento neuropsiquiátrico ou renal.

O Lúpus neonatal, uma síndrome rara, parece representar uma complicação de anticorpos maternos contra Ro (SS-A) e/ ou La (SS-B) transferidos através da placenta. Pouco depois do nascimento, o lactente desenvolve lesões discóides típicas com exposição à luz ultravioleta. Todavia, um número muito pequeno desses lactentes desenvolve LES posteriormente. Alguns lactentes apresentam outras complicações transitórias, como trombocitopenia, anemia hemolítica e, raramente, bloqueio cardíaco congênito que pode ser fatal.

Os medicamentos que apresentam associação definida com a indução do LES são a hidralazina, procainamida, clorpromazina, metildopa e isoniazida. As características clínicas do Lúpus induzido por medicamentos são semelhantes às do LES idiopático, com exceção do raro comprometimento dos rins e do sistema nervoso central. Além disso, os sintomas costumam ser leves e reversíveis com a suspensão de medicação, mesmo que o AAN possa permanecer positivo por vários meses ou anos.

3.2 PATOGÊNESE

3.2.1 Etiologia

Apesar do desconhecimento das causas do LES, há diversas especulações acerca da provável etiologia da doença. Procura-se descobrir porque a partir de determinado momento o sistema imunitário perde sua regulação e deixa de reconhecer constituintes do corpo como sendo próprios, passando a reconhecê-los como se fossem organismos estranhos.

Um defeito no mecanismo de tolerância do organismo pode ocorrer em qualquer nível do sistema imune, porém no LES uma diminuição da atuação do linfócito T supressor (que inibe a produção de anticorpos) parece ser o problema mais importante, segundo Zerbini (1989). Andreoli (1998) aponta que o mecanismo desencadeador de tal hiperatividade não está totalmente elucidado, entretanto, diversos agentes ambientais como medicamentos ou luz ultravioleta, podem desencadear a doença. Em alguns indivíduos, a predisposição hereditária ao LES pode ser muito importante, destacando-se que a probabilidade de desenvolver LES aumenta em 30% para gêmeos idênticos e em 5% para outros parentes de primeiro grau. Deficiências do complemento, das quais a mais comum é a deficiência de C2, também é associada ao LES.

Skare (1999) aponta outras possíveis causas, que incluem fatores genéticos, ambientais e hormonais, identificando os principais:

- ❖ Predisposição genética – É justificada pelo autor pela grande concordância de incidência da doença mais em gêmeos monozigóticos do que em dizigóticos. Naqueles, a concordância chega a 67%, resultado diferente do citado por Zerbini (1989), defendendo grau de concordância em 50%. No restante da família, observa-se uma ocorrência de história familiar em 10 a 12% dos casos, embora um número muito maior de parentes apresente sinais de distúrbio imunológico.

Observa-se também que vários genes determinantes de MHC de classe II e III aumentam o risco relativo de se ter LES, tais como HLA DR2, HLA DR3, alelos nulos para C4. O HLA DR2 parece encontrar-se em *linkage disequilibrium* com deficiência de C2 e o DR3 com a deficiência de C4. Nesses casos, a herança aconteceria de maneira conjunta e, possivelmente, nem todos os elementos pudessem ser considerados causais.

Uma deficiência adquirida dos fatores do complemento também está associada a uma ocorrência maior de LES. A deficiência do complemento poderia explicar uma predisposição para LES à medida que leva à persistência de agentes infecciosos de tal maneira que causem uma estimulação imunológica prolongada. Outra explicação é uma remoção inadequada de complexos imunes formados.

- ❖ Vírus como agentes etiológicos – Apesar de vários vírus terem sido implicados como possíveis agentes etiológicos, nada pode ser provado. Fosfolipídeos de parede celular de bactéria podem agir como ativadores policlonais de célula B ou levar à formação de anticorpos que reagem cruzadamente com esqueleto de ribose fosfato do DNA. Descrições de partículas semelhantes a herpes vírus ou mixovírus têm sido feitas em pele,

rins, e linfócitos periféricos de pacientes lúpicos, sendo dadas como suporte para esta hipótese. Existe, no entanto, quem acredite que tais partículas são, na realidade, produto de necrose intracelular. O fato de existir no LES uma grande variedade de anticorpos, muitos deles destinados contra constituintes nucleares só encontradas em células de mamíferos, também fala contra a hipótese de uma infecção viral. Outros argumentos contrários a esta hipótese são expostos por Zerbini (1989) que se refere à existência de pacientes com outras doenças que também apresentavam essas estruturas em seus tecidos e a constatação de que os fragmentos encontrados não pertencem a nenhum vírus conhecido. Este autor afirma, ainda, que os pacientes de LES produzem anticorpos contra um número enorme de vírus. Produção esta que está mais relacionada à desregulação imunológica do que à infecção viral.

- ❖ **Hormônios Sexuais** – Tal mecanismo foi mais bem elucidado por Zerbini (1989). O autor cita uma experiência realizada com camundongos brancos da Nova Zelândia (NZB/W) em que os ovários, órgãos produtores de estrógeno, foram retirados antes da puberdade, e foram injetados, ao mesmo tempo, andrógenos. Nestas fêmeas, a doença revelou-se muito menos intensa. Quando, ao contrário, foram retirados os testículos, órgãos produtores de andrógeno, e foram injetados estrógenos, os machos passaram a desenvolver uma forma muito mais intensa da doença do que costuma acontecer. O autor concluiu então, que os estrógenos possuem efeito acelerador da doença, enquanto os andrógenos a suprimem. Zerbini (1989) explica, ainda, que os estrógenos exercem seu efeito provavelmente aumentando a produção de anticorpo anti-DNA, diminuindo a limpeza dos imunocomplexos pelo organismo e acelerando a troca de anticorpos menos prejudiciais (Ig M), por mais prejudiciais (Ig G). Skare (1999) acrescenta que, apesar de desconhecida a forma como os hormônios agem, é sabido que tanto a progesterona como os estrógenos, aumentam a ação de moléculas de adesão promovendo um aumento da adesividade de granulócitos e monócitos ao endotélio.

Tanto Zerbini (1989) como Skare (1999) citam a associação do LES como a Síndrome de Klinefelter, doença em que todos os indivíduos possuem, entre outras coisas, baixa produção de andrógeno e alguns ainda podem ter estimulação crônica por estrógeno. Porém não conseguem obter maiores conclusões a partir disso e concordam no que diz respeito à necessidade de maiores estudos para se estabelecer a função do hormônio no LES.

- ❖ Fatores Ambientais – Os raios ultravioletas (raios UV) causam surtos agudos da doença, provavelmente por alterar a antigenicidade do DNA ou a composição da junta dermoepidérmica. Para tentar explicar a associação de fotossensibilidade com a ocorrência do anticorpo anti-Ro, Skare (1999) cita um estudo em que foi usada cultura de queratinócitos. Foi demonstrado que a exposição à radiação ultravioleta induz a expressão de antígenos nucleares tais como Ro (SS-A), RNP (ribonucleoproteína) e antígeno Sm (SMITH) na superfície do queratinócito. Desta forma, há aumento considerável na deposição do anticorpo anti SS-A pela radiação ultravioleta. Observa-se que nesse estudo, antígenos como ds DNA, ss DNA e histonas não estavam presentes nas membranas dos queratinócitos.

Alguns possíveis mecanismos são propostos por Zerbini (1989) para explicar a ação da luz UV no LES: a) há alteração no DNA estimulando uma produção anormal de anticorpos contra ele. Skare (1999) explica melhor tal mecanismo como uma alteração na membrana fosfolipídica dos queratinócitos pelos raios UV, gerando a resposta inflamatória; b) os queratinócitos estimulam os linfócitos a produzirem anticorpos, quando expostos à radiação ultravioleta; c) a luz UV dificulta a retirada dos imunocomplexos da circulação, que podem se depositar em vários locais do organismo provocando inflamação. Skare (1999) aponta mais dois possíveis mecanismos: a) a luz UV induz a formação de citocinas, principalmente interleucina-1, a partir das células cutâneas e b) a luz UV estimula a formação de células T-supressoras.

Skare (1999) destaca que alguns subtipos específicos de Lúpus são mais fotossensíveis e estes são, naturalmente, os que contêm anti-Ro positivo (incluindo-se nesse grupo lúpus cutâneo subagudo, o lúpus neonatal e aqueles com deficiência do componente do complemento C2). O agravamento da doença causada pela exposição à luz UV não se limita às lesões de pele da área exposta, mas também à ativação da doença sistêmica.

Outros fatores ambientais são relacionados ao LES. Zerbini (1989) aponta que vários remédios podem causar sintomas e anormalidades do sistema imune semelhantes ao LES. As drogas mais frequentemente associadas a tais distúrbios são: Procainamida, Hidrazida, Difenilhidantoína e Hidralazina. Skare (1999) também cita a Promazina e vários anticonvulsivos como possíveis haptenos, levando à formação de anticorpos. Ainda segundo Zerbini (1989), os pacientes que desenvolvem tais sintomas demoram mais para metabolizar estas drogas, o que significa que elas circulam por mais tempo. Tais sintomas regredem com a retirada dos remédios e quase nunca existe um comprometimento mais severo

do organismo como nefrite ou serosite. Destaca-se também que o estrógeno, componente importante da maioria das pílulas anticoncepcionais, pode estimular a produção de anticorpos anti-DNA e alterar a regulação do sistema imune, como já visto anteriormente.

Outro fator associado à ocorrência de LES é descrito por Zerbini (1989) e Skare (1999): o consumo de brotos de alfafa, com alto teor do aminoácido L, canavanina, que pode influenciar na imunoregulação.

Zerbini (1989) destaca que cada pessoa pode ter suas sensibilidades individuais e uma determinada substância pode ser bem aceita por um paciente e provocar o aparecimento da doença em outro. A colaboração entre médico e paciente, pode, sem dúvida, minimizar este problema, segundo o autor.

- ❖ Apoptose celular – A expressão anormal dos genes Bcl-2 e Fas tem sido encontrada em pacientes com Lúpus e lúpus-like, embora o seu papel etiopatogenético esteja por ser estabelecido. O gene Bcl-2 antagoniza a apoptose celular e o gene Fas a promove.

O resultado final de tal anormalidade é a hiperatividade de células B, acompanhada de desordem na imunoregulação. Há aumento da função de células T helper e anormalidade na capacidade das células T supressoras diminuírem a síntese de anti-DNA. Citotoxicidade direta ou mediada por anticorpo também está anormal. A habilidade de as células T produzirem interleucina 2 também está suprimida e vários interferons anormais são produzidos. Falha na capacidade de suprimir a formação dos anticorpos resulta, pelo menos parcialmente, de anormalidades na rede de anticorpos idiotipo-antiidiotipo.

Os complexos imunes formados são removidos mais lentamente que o normal, e isso está relacionado a deficiências herdadas ou adquiridas do complemento ou à deficiência de receptores do complemento das superfícies das células.

Finalmente, tem-se ressaltado que fragmentos do complemento (no caso, C3a, C5a e mC5-9), os quais tem propriedades quimiotáticas, além de ativarem as células endoteliais, seriam responsáveis pela formação de verdadeiros “trombos” de leucócitos, que causariam isquemia e lesão tissular.

3.2.2 Lesões

Segundo Skare (1999), as manifestações clínicas da doença são proteiformes. Dependendo do tipo de anticorpo presente, dos órgãos, células ou produtos de células atingidos e da capacidade de o organismo corrigir esses defeitos.

Andreoli (1998) destaca que há três lesões histológicas mais características do LES: a) *lesões em bulbo de cebola*, encontradas nas artérias do baço, que consistem em camadas concêntricas de fibrose ao redor do vaso; b) *endocardite verrucosa de Libman-Sacks*, vegetações nas valvas cardíacas; e c) *corpúsculos hematoxilínicos*, massas globulares de material homogêneo, denso e azulado que aparecem na coloração de hematoxilina e eosina (HE). Os corpúsculos hematoxilínicos, que podem ser encontrados em todos os órgãos, são idênticos aos corpúsculos de inclusão das células do lúpus eritematoso (LE), e, provavelmente, representam a interação de anticorpos com nucleoproteína.

As lesões cutâneas descritas por Andreoli (1989) respeitam os subtipos da doença:

- ❖ *LED* – As lesões cutâneas típicas consistem em placas escamosas eritematosas com rolas foliculares. A fibrose central quase sempre resulta em despigmentação permanente.
- ❖ *LECS* – As lesões cutâneas são pequenas, eritematosas, anulares, simétricas e superficiais e não deixam cicatrizes. Pacientes com deficiências de complemento associadas ao LES quase sempre apresentam esse tipo de lesão cutânea, apresentando também, com frequência, fotossensibilidade.

Mais adiante, as lesões cutâneas serão mais bem descritas.

Ao se tratar de LES, as lesões não se restringem à pele, podendo afetar diversos órgãos e sistemas. Skare (1999) destaca que o paciente pode se apresentar ou com queixas referentes a um único sistema (com manifestações adicionais ocorrendo mais tarde), ou a doença pode ser multissistêmica já de início.

Skare (1999) destaca, ainda, que num dado paciente, o tipo de sintomas presente tende a recorrer nos diferentes surtos que ele porventura venha a ter. Na criança, a doença debuta com um número maior de casos de envolvimento renal, Coombs positivo, hipocomplementemia, trombocitopenia. Nelas, as queixas articulares e as de sistema nervoso central são mais raras. No idoso, a doença tende a ter um início mais vago, que lembra às vezes a polimialgia reumática ou a artrite reumatóide. Nessa idade, as manifestações neuropsiquiátricas, a fotossensibilidade, as úlceras, as lesões discóides e Raynaud são mais comuns.

Segundo Andreoli (1998), a apresentação típica do LES só ocorre em poucos pacientes. Com mais frequência, os pacientes apresentam inicialmente um ou dois sintomas, tais como fadiga, mialgias e artrite e mais tarde podem desenvolver outras manifestações do LES, expostas no Quadro 2, em seguida.

Quadro 2- Anormalidades Clínicas Comuns em Pacientes com LES**

Manifestação	Frequência Aproximada (%)	
	No início	Em qualquer época
Inespecífica		
Fadiga	-	90
Febre	36	80
Perda Ponderal	-	60
Artralgia/Mialgia	69	95
Específica		
Artrite	-	
Pele		
Exantema asa de borboleta	40	50
LE discóide	6	20
Fotossensibilidade	29	58
Úlceras da mucosa	11	30
Alopecia	-	71
Fenômenos de Raynaud	18	30
Púrpura	-	15
Urticária	16	9
Renal		
Nefrose	16	50
	-	18
Gastrointestinal		
	-	38
Pulmonar		
Pleurisia	3	50
Derrames	-	45
Pneumonia	-	24
	-	29
Cardíaca		
Pericardite	-	46
Sopros	-	48
	-	23

Alterações no ECG	-	34
Linfadenopatia	7	50
Esplenomegalia	-	20
Hepatomegalia	-	25
Sistema Nervoso Central	12	75
Funcional	-	A maioria
Psicose	-	20
Convulsões	-	20
Hematológica	-	90

ECG = Eletrocardiograma; LE = lúpus eritematoso; LES = lúpus eritematoso sistêmico.

**Andreoli, *Cecil Medicina Interna Básica*, 1998, p. 574.

3.2.2.1 Manifestações do Aparelho Locomotor

De acordo com Andreoli (1998), 95% dos pacientes com LES são atingidos por artralguas ou artrite. Skare (1999) afirma que a dor costuma estar fora de proporção com os achados físicos e este é um elemento que pode levar o paciente a ser rotulado como portador de distúrbios psicogênicos.

Segundo Skare (1999), todas as articulações podem estar envolvidas, mas é a mão que está acometida com alta incidência. O paciente reclama de rigidez matinal (semelhante à da artrite reumatóide), edema e dor em interfalanganianas proximais e metacarpofalanganianas.

Andreoli (1998) estabelece diferenças entre manifestações articulares do LES e da Artrite Reumatóide (AR). Segundo o autor, as manifestações articulares são mais transitórias em pacientes com LES do que nos pacientes com AR. A artrite no LES é tipicamente simétrica, e, como destacou Skare (1999), acomete as pequenas articulações das mãos, pulsos e pés. Em 10 a 15% dos pacientes, verifica-se o desenvolvimento de deformidades semelhantes às observadas na AR; entretanto, não ocorrem as erosões ósseas típicas da AR. Além disso, podem-se detectar nódulos reumatóides (7%) e fatores reumatóides (15 a 20%) nos pacientes com LES. A artrite infecciosa e a necrose avascular do osso constituem duas causas adicionais de dor articular, que devem ser consideradas em pacientes com LES.

Andreoli (1998) cita que existem casos de coexistência de artrite reumatóide e lúpus, numa forma mista da doença. Esta é denominada de rúpus.

Outras manifestações do aparelho locomotor são apontadas por este autor como tendinites, nódulos subcutâneos, necrose óssea, condrite (envolvendo cartilagens do nariz e dos pavilhões auriculares) e calcinose.

Em relação aos músculos, o autor aponta que a queixa mais comum é de mialgia, que aparece em 40% a 50% dos casos. A miosite acontece, mais raramente, em 5% a 11% dos casos e comporta-se como uma miosite clássica, semelhante àquela vista em casos de polimiosite. O autor ressalta que esses pacientes recebem freqüentemente corticóides e antimaláricos os quais podem ser causa de miopatia.

3.2.2.2 Manifestações Oculares

Para Skare (1999), conjutivite e episclerite ocorrem em 15% dos pacientes, em algum tempo da doença. Para Andreoli (1998), tais manifestações e a ceratoconjutivite ocorrem em cerca de 20% dos pacientes.

A vaculite retiniana é incomum, para Andreoli (1998), mas pode acarretar cegueira. A degeneração macular, segundo Skare (1999), pode ser encontrada na ausência de antimaláricos.

Corpúsculos citóides e infiltrados brancos, para Skare (1999), aparecem em 24% dos pacientes, sendo mais freqüentes em pacientes agudamente doentes, podendo estar associados com vasculite retiniana e com presença de lúpus anticoagulante. Tais corpúsculos são definidos pelo mesmo autor como o resultado de dano endotelial aos capilares, com aumento de permeabilidade que permite o escape de plasma e hemácias para dentro das fibras nervosas.

3.2.2.3 Manifestações Gastrointestinais

Para Andreoli (1998), a dor abdominal pode ser uma manifestação de serosite, arterite mesentérica ou pancreatite ou ser secundária à perfuração visceral (ulceração péptica induzida por medicamentos ou secundária à vasculite). Skare (1999) classifica este quadro como uma situação rara, porém muito grave e freqüentemente fatal. Acrescenta que má absorção ocorre raramente.

Andreoli (1998) aponta em 30% dos pacientes a presença de hepatoesplenomagalia. Skare (1999) cita que a hepatomegalia ocorre em 10 a 31% dos pacientes. A icterícia pode

resultar de anemia hemolítica, hepatite ou pancreatite. Trinta a 60% dos pacientes têm enzimas hepáticas elevadas em algum estágio da doença, segundo Skare (1999).

Skare (1999) apresenta algumas definições de síndromes gastrointestinais mais específicas:

- ❖ Disfagia pode estar presente principalmente em pacientes com Síndrome de Raynaud.
- ❖ Anorexia, náuseas, vômitos ou diarreia ocorrem em um terço dos pacientes quando a doença está ativa. Devendo-se, em tal situação, afastar a concomitância de uma doença inflamatória do intestino, infecção ou efeitos colaterais de drogas.
- ❖ Ascite está presente em 11% dos pacientes e se deve a cirrose, síndrome nefrótica, insuficiência cardíaca congestiva e serosite.
- ❖ A pancreatite é rara, mas pode ser séria. Está associada à vasculite pancreática, em casos de doença ativa. Elevação da amilase pode ocorrer sem alteração do quadro clínico. Corticóide é tratamento de escolha, mas não se deve esquecer de que ele próprio causa pancreatite.

3.2.2.4 *Manifestações Cardiovasculares*

Para Skare (1999), a doença coronariana em paciente lúpico pode ser ocasionada por uma arterite das artérias coronárias, mas, na grande maioria das vezes, é um reflexo de doença arteriosclerótica precoce, a qual é vista principalmente em pessoas com hipertensão e síndrome nefrótica (nas quais existe hipercolesterolemia) tratadas com corticóide por pelo menos um ano para a doença básica.

Segundo Andreoli (1998), a manifestação cardíaca mais comum, a pericardite, é observada em mais de 30% dos pacientes, mas raramente progride para tamponamento ou pericardite constrictiva. Com frequência, observam-se células LE no líquido pericárdico, de acordo com este autor. Segundo Skare (1999), a pericardite ocorre em 6 a 45% dos casos, sendo facilmente diagnosticada pelo ecocardiograma.

A miocardite manifesta-se clinicamente, segundo Andreoli (1998), como taquicardia, alteração do intervalo ST-T, insuficiência cardíaca congestiva e cardiomegalia. Tal doença encontra-se associada, amiúde, à pericardite, segundo o mesmo autor. Skare (1999) aponta que a miocardite é causada por uma vasculite difusa de pequenos ramos das artérias coronarianas com inflamação intersticial, degeneração de fibras e fibrose. Apresenta-se em 8 a 10% dos casos, segundo este autor.

Miocardite e defeitos de condução são mais freqüentes em pacientes que apresentam anticorpo anti-Ro, segundo Skare (1999). Este afirma, ainda, que este anticorpo, na grávida, atravessa a barreira placentária e causa bloqueio cardíaco congênito no recém-nascido (CIUR).

Segundo Andreoli (1998), podem ocorrer lesões valvares graves, sobretudo das válvulas mitral e aórtica. Para Skare (1999), a válvula mitral é o alvo preferido das lesões (secundárias a um espessamento com disfunção valvular ou à endocardite de Liebmann-Saks).

A endocardite de Liebmann-Saks é definida por Skare (1999) como uma forma de endocardite verrucosa, na qual se formam lesões ovóides de 1 a 4mm de diâmetro, resultantes de áreas de proliferação e degeneração de tecido valvular e trombos de plaqueta e fibrina.

Andreoli (1998) afirma que os infartos do miocárdio podem resultar de arterite coronariana, trombose e aterosclerose prematura secundária pelo uso crônico de corticosteróides.

3.2.2.5 Manifestações Dermatológicas

Andreoli (1998) destaca que as anormalidades de pele, cabelos ou mucosas representam a segunda manifestação mais comum do LES, ocorrendo em 85% dos pacientes.

Segundo Skare (1999), muitos tipos de lesões cutâneas podem ocorrer no Lúpus, não havendo relação direta entre a presença destas e manifestações sistêmicas mais graves nos pacientes que as possuem.

Skare (1999) classifica e define as lesões cutâneas em grupos distintos, de acordo com subtipos específicos:

❖ Lesões cutâneas agudas

Compreendem o clássico *rash* em borboleta, erupções morbiliformes, etc. Tanto Andreoli (1998) como Skare (1999), irão tratar do rash em borboleta como a manifestação mais comum da doença. Andreoli (1998) a define como uma “*erupção eritematosa que recobre as bochechas e a ponta do nariz, poupando as pregas nasolabiais*”. Skare (1999) afirma que tais lesões se exacerbam com exposição ao sol ou luz artificial ultravioleta, nervosismo e ingestão do álcool. A segunda erupção eritematosa mais comum encontrada em pacientes com LES é, segundo ambos os autores, uma erupção maculopapular. De acordo com Skare (1999), tal erupção pode ser pruriginosa e aparecer em qualquer parte do corpo,

embora sejam mais comuns acima da cintura. Curam sem cicatriz ou defeito de pigmentação, segundo o mesmo autor.

❖ Lúpus cutâneo subagudo

Segundo Skare (1999), suas lesões são extensas, simétricas, não deixam cicatriz e são altamente fotossensíveis, envolvendo predominantemente pele de troco superior, parte superior dos braços e ombros. São menos freqüentes na face e couro cabeludo.

❖ Lúpus eritematoso discóide

Skare (1999) afirma que suas lesões começam como placas eritematosas cobertas por uma escama aderente e ocorrem mais em couro cabeludo, face, orelha e pescoço. Este acrescenta que na fase inicial as lesões são mais edematosas e eritematosas, com possível envolvimento de folículos pilosos. Hiperpigmentação, às vezes, está presente, sendo mais comum com o decorrer do tempo, despigmentação central e atrofia, de acordo com o mesmo. Também foi observado pelo mesmo que casos de carcinoma epidermóide, se assentando sobre cicatrizes de lesões crônicas de lúpus discóide, têm sido encontrados.

Além destes três principais tipos de lesões de pele descritos, Skare (1999) aponta outros possíveis achados: lesões vasculíticas sob forma de púrpura palpável, hemorragias em estilhaços subungueais, lesões vasculíticas nos bordos ungueais, dilatação de capilares e eritema na base de unhas, urticárias. Ou ainda, lesões bolhosas, lesões purpúricas por trombocitopenia, edema periorbitário e deformidades ungueais como estriações transversais, *pitting*, úlceras de mucosas e alopecia.

3.2.2.6 Manifestações Pleuropulmonares

Segundo Andreoli (1998), a dor pleurítica com ou sem derrames pleurais ocorre comumente. Pleurite ocorre em até 60% dos pacientes e o derrame pleural, em até 40%, de acordo com Skare (1999).

Andreoli (1998) afirma que o comprometimento pulmonar parenquimatoso agudo pode manifestar-se na forma de pneumonite aguda, com ou sem hemorragia pulmonar. Este observa também que o diagnóstico da pneumonite lúpica só deve ser estabelecido depois de rigorosa investigação de uma causa infecciosa. De acordo com Skare (1999), a pneumonia lúpica, definida pelo mesmo autor como *doença mediada por imunocomplexos envolvendo o parênquima*, é rara.

A síndrome de “encolhimento do pulmão”, resulta de miopatia do diafragma e, em geral, causa perda progressiva do volume pulmonar, segundo Andreoli (1998). Tal manifestação é rara, de acordo com o mesmo.

3.2.2.7 Manifestações Vasculares

Segundo Skare (1999), o fenômeno de Raynaud é um achado freqüente, não específico e que pode preceder por anos os outros achados de lúpus. Andreoli (1998) aponta que este fenômeno pode ser grave o suficiente para resultar em gangrena dos dedos.

Skare (1999) observa que a gangrena de extremidades aparece com pulsos adjacentes normais, o que demonstrará um envolvimento predominante de pequenos vasos. O mesmo autor afirma que pacientes com vasculite aguda podem desenvolver além de gangrena, ulcerações, infarto cutâneo ou lúpus profundus.

3.2.2.8 Manifestações do Sistema Nervoso

De acordo com Skare (1999), ocorrem em 24% a 52% dos pacientes, dependendo de como são valorizadas pelo médico atendente.

O mesmo autor cita algumas manifestações específicas, como vasculopatia, cefaléia, neurite periférica, convulsões, depressão e psicose. As duas últimas são descritas por Andreoli (1998) como as mais comuns. Este autor também irá destacar que o comprometimento do sistema nervoso central também pode manifestar-se através de doença cerebral orgânica, como comprometimento da orientação, memória ou cognição.

Skare (1999) defende que muitas destas manifestações psiquiátricas podem ser resultadas de depressão ou ansiedade em quem tem uma doença crônica grave, o que seria perfeitamente compreensível. No entanto, o mesmo autor cita uma correlação positiva entre a ocorrência de manifestações neuropsiquiátricas do Lúpus e positividade para anticorpos antilinfocitotóxicos. Acrescenta, ainda, que *“se vem estabelecendo nos pacientes portadores de psicose lúpica a presença de anticorpos contra proteínas de ribossomos conhecidos como anticorpos anti-P, os quais são típicos da manifestação psiquiátrica do LES, não aparecendo em formas de psicoses não lúpicas nem nas outras manifestações neurológicas do LES.”*

3.2.2.9 Manifestações Renais

Segundo Andreoli (1998), ocorre comprometimento renal clinicamente significativo em cerca de 50% dos pacientes com LES, porém apenas uma minoria exibe comprometimento renal que progride para uma insuficiência irreversível do órgão. De acordo com Skare (1999), as chances de um indivíduo desenvolver lesão renal diminuem à medida que avança a idade de aparecimento do Lúpus.

A proteinúria constitui o sinal clínico mais comum da nefrite do Lúpus, enquanto a hipertensão, a hematúria e os cilindros hemáticos constituem outros sinais de doença renal ativa, de acordo com Andreoli (1998).

No Quadro 3, modificado a partir de Skare (1999), os tipos de Glomerulonefrite lúpica e o prognóstico são correlacionados.

Quadro 3- Rim e Prognóstico- LES***		
Classe	Histologia	Prognóstico
I (Glomérulo Normal)	normal	bom
II (Nefrite mesangial pura)	mesangial	bom
III (Glomerulonefrite focal)	focal	moderado
IV (Glomerulonefrite Proliferativa Difusa)	Ploriferativa difusa	pobre
V (Glomerulonefrite membranosa)	membranosa	moderado

***Skare, *Reumatologia: Princípios e Prática*. Rio de Janeiro, Guanabara-Koogan, 1999, p. 141.

3.2.2.10 Manifestações Hematológicas

Andreoli (1998) destaca que uma das mais alterações hematológicas estão presentes em quase todos os pacientes com LES ativo, incluindo anemia normocítica normocrômica, anemia hemolítica, leucopenia, trombocitopenia e presença de fatores contra vários fatores da coagulação (sendo o anticoagulante lúpico o mais comum).

Skare (1999) destaca, ainda, a linfadenomegalia e esplenomegalia. A primeira é caracterizada como freqüente, possuindo nódulos discretos e não-sensíveis. A segunda é

definida, também, como comum. O aspecto anátomo patológico das arteríolas do baço em casca de cebola é característico desta.

Andreoli (1998) cita que se observaram testes falso-positivos para sífilis em até 25% dos pacientes, existindo uma forte correlação entre a presença do anticoagulante do Lúpus circulante e os testes falso-positivos para sífilis.

3.2.3- Diagnóstico

Skare (1999) e Andreoli (1999) apresentam para o diagnóstico do LES os 11 critérios de classificação do *Colégio Americano de Reumatologia* de 1982. Para tanto, são necessários o preenchimento de quatro ou mais destes critérios, expostos no Quadro 4.

Quadro 4- Critérios para a Classificação do Lúpus Eritematoso Sistêmico****	
Critérios	Definição
1-Erupção malar	Eritema fixo, plano ou elevado, sobre as eminências malares, tendendo a poupar as pregas nasolabiais
2-Erupção discóide	Placas eritematosas elevadas com escamas ceratóticas aderentes e rolhas foliculares; pode ocorrer cicatrização atrófica nas lesões mais antigas
3-Fotossensibilidade	Erupção cutânea em consequência de uma reação incomum à luz solar, confirmada pela história do paciente ou por observação do clínico
4-Úlceras Orais	Ulceração oral ou nasofaríngea, habitualmente indolor observada por um médico
5- Artrite	Artrite não erosiva que afeta duas ou mais articulações periféricas, caracterizadas por dor à palpação, tumefação ou derrame
6- Serosite	a. Pleurite- história convincente de dor ou atrito pleurítico ouvido por um médico ou evidências de um derrame pleural ou b. Pericardite- documentada por eletrocardiograma, atrito, ou evidências de derrame pericárdico
7- Distúrbio Renal	a. Proteinúria persistente > 0,5g/dia, ou > 3+ se não for efetuada a quantificação ou b. Cilindros celulares- podem ser hemáticos, de hemoglobina, granuloso, tubulares ou mistos
8- Distúrbio neurológico	a. Convulsões- na ausência de drogas ofensivas ou de distúrbios metabólicos conhecidos, como uremia, cetoacidose ou desequilíbrio eletrolítico ou b. Psicose- na ausência de drogas ofensivas ou de distúrbios metabólicos conhecidos, como uremia, cetoacidose ou desequilíbrio eletrolítico
9- Distúrbio hematológico	a. Anemia hemolítica- com reticulocitose ou b. Leucopenia- < 4.000/mm ³ em duas ou mais ocasiões c. Linfocitopenia- < 1.500/mm ³ em duas ou mais ocasiões ou d. Trombocitopenia- < 100.000/mm ³ na ausência de drogas ofensivas
10- Distúrbio Imunológico	a. Preparação positiva para célula LE ou b. Anti-DNA- anticorpo contra DNA nativo em título anormal ou c. Anti-Sm- presença de anticorpo contra antígeno nuclear Sm ou d. Teste sorológico falso positivo para sífilis reconhecidamente positivo pelo

	menos seis meses e confirmado por teste de imobilização do <i>Treponema Pallidum</i> ou de absorção de anticorpos treponêmicos fluorescentes
11- Anticorpo antinuclear	Título anormal de AAN por imunofluorescência ou por ensaio equivalente em qualquer momento e na ausência de medicamentos que se sabe estarem associados à síndrome do lúpus induzido por medicamentos.

**** Andreoli, *Cecil Medicina Interna Básica*, 1998, p. 573.

Skare (1999) irá observar que, apesar de tais critérios serem considerados como essenciais para estabelecer um diagnóstico definitivo, pode-se admitir diagnóstico de LES em

pacientes que não os preencha. Este autor destaca que os critérios são válidos no auxílio em casos duvidosos e estudos epidemiológicos, para estabelecer parâmetros.

4 LÚPUS E GRAVIDEZ

4.1 IMUNIDADE NA GESTAÇÃO ASSOCIADA AO LES: A INFLUÊNCIA HORMONAL

De acordo com Pereira (2005), durante a gestação, como em qualquer outro processo imunoinflamatório, a unidade útero-placentária inicia e modula uma interação harmônica entre o endotélio vascular materno, as células imunocompetentes presentes localmente, os determinantes antigênicos presentes na superfície do trofoblasto, ativamente regulando o processo de adesão, ativação e migração celular, via modificações na rede de citocinas locais.

Pereira (2005) afirma que a gravidez é um estado de predomínio de estrogênio que está associado com perfil de citocinas Th2, essencial para a tolerância materna ao feto e manutenção da gravidez. No LES, onde prevalece a imunidade Th2, a gravidez está relacionada com a ativação da doença. Estrogênio promove a maturação das células B e formação de anticorpos, além de evitar a apoptose dos macrófagos na sinóvia, e reduzir a apoptose das células do sangue, mas não das células T.

Zerbini (1989) observa que em experimentos com ratos, nota-se que os níveis altos de estrogênio aumentam a atividade do Lúpus, enquanto a supressão do estrogênio retarda o agravamento da doença. No entanto, Pereira (2005) irá citar algumas verificações que questionam a relação direta entre os hormônios esteroidais e o agravamento da doença: *“Existem estudos controversos que mostram mulheres portadoras de LES com níveis sorológicos significativamente menores de estradiol e progesterona que os controles, tendo o aumento dos níveis de estrogênio e progesterona ocorrido no terceiro trimestre, ocasião em que as pacientes com LES apresentaram os mais baixos níveis de imunoglobulina no soro e de atividade da doença”*.

Pereira (2005) continua a discussão citando um estudo em que pacientes com LES responderam ao tratamento com estrogênio com uma redução da produção de TNF pelas células do sangue. *TNF é um dos fatores de regulação da apoptose. A falha para manter essa produção durante a gestação pode perturbar a atividade celular imunocompetente no LES e assim aumentar a autoimunidade.*

O mesmo autor apresenta, ainda, um novo indicador de participação (ou não) do estrogênio no agravamento da doença, citando que o estrogênio estimula a secreção de prolactina, estimuladora da resposta imune. Pereira (2005) cita que alguns estudos associaram a elevação dos níveis de prolactina com índices clínicos e laboratoriais de atividade da doença. Foi sugerido que a prolactina está envolvida na atividade do LES, observada na gravidez.

Pereira (2005) fecha seu artigo discutindo os avanços nas pesquisas acerca da relação hormonal e a imunidade na gestação lúpica: *“A imunidade na gestação com LES precisa ser mais bem estudada; talvez o melhor controle da resposta imune seja a solução para se evitar que algumas pacientes com LES entrem em atividade da doença durante a gestação.”*

5 RESULTADOS

Os resultados foram organizados na tabela 1, elaborada mediante as conclusões dos autores de 21 artigos selecionados e examinados, baseando-se nos seguintes indicadores de comprometimento fetal em gestantes com LES: Baixo peso, Síndrome do Lúpus Neonatal (SNL), Crescimento Intra-uterino restrito (CIUR), Prematuridade, Perda fetal e Óbito após o nascimento, considerando para este indicador, crianças menores de 1 ano.

Tabela 1

Indicadores de comprometimento fetal em gestantes com LES							
Referências	Baixo peso	SNL	CIUR	Prematuridade	Perda fetal	Óbito após nascimento (<1ano)	
1	Belfort (1988)	Presente	Ausente	Ausente	Presente	Presente	Presente
2	Clowse <i>et al</i> (2005)	SI	SI	SI	Presente	Presente	Presente
3	Dubois (1987)	SI	SI	SI	Presente	Presente	SI
4	Estes e Larson (1965)	SI	SI	SI	SI	Presente	SI
5	Fraga <i>et al</i> (1974)	SI	SI	SI	Presente	Ausente	SI
6	Friedman e Rutherford (1965)	SI	SI	SI	SI	Presente	SI
7	Gutiérrez <i>et al</i> (2002)	Ausente	SI	Ausente	Ausente	Presente	SI
8	Klumb <i>et al</i> (2005)	SI	SI	SI	SI	Presente	SI
9	Lockshin (1985)	SI	SI	SI	SI	Presente	SI
10	Mintz <i>et all</i> (1986)	SI	SI	SI	Presente	Presente	SI
11	Mok (2004)	SI	SI	Presente	Presente	Presente	SI
12	Molad <i>et al</i> (2005)	SI	SI	Presente	Presente	Presente	Presente
13	Nossent <i>et al</i> (1990)	SI	SI	SI	Ausente	Ausente	Ausente
14	Petri <i>et al</i> (1991)	SI	SI	SI	Presente	Presente	SI
15	Pimentel (1985)	SI	SI	SI	SI	Presente	SI
16	Rahman <i>et al</i> (2005)	SI	SI	Presente	Presente	Presente	Presente
17	Silva <i>et al</i> (2001)	SI	Ausente	SI	Presente	Presente	Presente
18	Smolen e Steinberg (1981)	SI	SI	SI	SI	Presente	SI
19	Souto <i>et al</i> (1996)	SI	SI	SI	Presente	Ausente	SI
20	Ushida <i>et al</i> (2004)	Presente	Presente	SI	Presente	Presente	Presente
21	Wong <i>et al</i> (1991)	SI	SI	SI	SI	Ausente	SI

SI – Sem Informação

SNL - Síndrome do Lúpus Neonatal

CIUR – Crescimento Intra-uterino restrito

5.1 DISCUSSÃO

Neste estudo, procurou-se realizar um levantamento bibliográfico focando a possibilidade da gestação bem-sucedida associada ao LES. Foram selecionados alguns artigos, em sua maioria, baseados em casos controle, nos quais se torna eminente a posição do autor acerca do tema. O quadro surge, então, como uma estratégia para a síntese de tais posições e a possível visão geral a que este trabalho destina-se.

No que diz respeito aos textos, torna-se importante salientar que alguns critérios, ao serem utilizados por diversos autores em anos que variam desde 1965 até 2005, possivelmente, não se reportariam, em alguns casos, ao que foi definido pela décima revisão da Classificação Internacional de Doenças (CID-10). No entanto, esta é a classificação utilizada no presente estudo, o que gerou alguma dificuldade na sistematização do quadro, sendo necessário conhecer a terminologia para identificar se estaria sendo utilizada adequadamente. O uso de mais de um termo para identificar mesmo estágio gestacional ou indicadores também gerou dúvida e necessidade de elucidação do seu atual significado. Cita-se o trabalho de Rahman *et al* (2005), que utiliza o termo perinatal, não especificando se há referência ao período anterior ou posterior ao parto, tendo-se em vista que morte perinatal se refere ao óbito no período decorrente entre a 22ª semana completa de gestação (154 dias), período no qual o peso de nascimento é normalmente 500g, terminando sete dias completos após o nascimento (Fonseca, 2004). Ou seja, tal parâmetro inclui perda fetal e óbitos após nascimento, dois indicadores da tabela apresentada que dividem a mesma coluna quando o termo utilizado pelo autor foi perinatalidade.

Em relação ao baixo peso ao nascer, classificado como inferior a 2500g pelo CID 10, Ushida *et al* (2004) observou associação significante entre presença de hipertensão arterial antes da gravidez e fetos com baixo peso (73,3% vs 42,9%). Observou também uma tendência à associação entre presença de hipertensão arterial no final da gestação e recém nascido (RN) de baixo peso (68,4% vs 40,0%). Foi encontrada também associação significante entre altos níveis de creatinina materna antes da gestação e baixo peso e baixos valores de Hb ou Htc no final da gestação com baixo peso dos RNs. No trabalho de Belfort (1985), dos 10 nascidos prematuros, com idade gestacional inferior a 37 semanas de acordo com o CID-10, nove nasceram pequenos

para a idade gestacional (critério que inclui baixo peso). Gutiérrez *et al* (2002) não encontrou nenhum caso de baixo peso em 35 gestações de 16 mulheres com LES inativo.

A SNL definida por Carvalho (2005) como “*uma doença rara do lactente que se caracteriza pela presença de auto-anticorpos maternos na circulação fetal contra as proteínas SSA/Ro e SSB/La e pode manifestar-se pela presença de Bloqueio Cardíaco Congênito Isolado (BCCI) e/ou manifestações cutâneas, bem como com transições hematológicas*”, foi identificada por alguns autores. Silva *et al* (2005) não encontrou nenhum recém-nascido que apresentasse a síndrome em seu trabalho, assim como Belfort (1988) que entre 24 conceptos nascidos vivos, nas lúpicas estudadas, não encontrou nenhuma complicação neonatal dessa natureza. Já Ushida *et al* (2004) detectou cinco casos de lúpus neonatal (8,9%), sendo um bloqueio cardíaco congênito (BCC) com óbito intrauterino e 3 plaquetopenias associadas à anti-Ro/SSA e 1 neutropenia associada ao anti-RNP.

O Crescimento Intra-uterino Restrito (CIUR), que, segundo Belfort, pode estar relacionado à própria doença ou ao uso de intensa medicação empregada no seu tratamento, sendo mais freqüente em fetos cujas mães apresentam-se hipertensas ou com lesão renal, é identificado por Molad *et al* (2005) em 50% dos casos. Rahman *et al* (2005) identificou casos de CIUR tanto em pacientes com LES e nefropatia lúpica quiescentes e em pacientes com atividade inflamatória. Mok *et al* (2004) identificou em 14/80 gestações, associando-se ao lúpus em atividade seis meses antes e no período da concepção. Já Belfort e Gutiérrez *et al* (2002) não identificaram nenhum caso de CIUR.

A prematuridade só não foi observada por Gutiérrez *et al* (2002), que de 35 gestações de 16 mulheres com LES inativo, não houve nenhum parto prematuro. Silva *et al* (2001) observou a presença de recém-nascido prematuro e adequado para a idade gestacional com Síndrome de Down. Ushida *et al* (2004) verificou que o parto foi prematuro em 57% das gestações. Foi observada associação significante entre Doença Hipertensiva Específica da Gravidez (DHEG) e prematuridade (75,0% vs 44,2%) e, entre acometimento renal no início da gravidez e prematuridade (71,4% vs 40,54%). Houve tendência à associação entre prematuridade e aumento de creatinina no início da gestação (83,3% vs 48,7%). Petri (2002) e Molad *et al* (2005) também identificaram casos de prematuridade, sendo que este em 17,4% dos casos. Rahman *et al* (2005) observou seis partos prematuros de 36 em pacientes com nefrite lúpica quiescente e nenhum em 19 com atividade da doença. No trabalho de Belfort (1988) 10 gestações (22,3%) foram

interrompidas antes de completar-se a 37^o semana. Clowse *et al* (2005) verificou que, em comparação com o grupo de pacientes com menor atividade da doença, as gestantes com maior atividade do lúpus tiveram menor proporção de partos normais a termo (26% vs 61%). Mok *et al* (2004) encontrou 13/80 partos prematuros e associação estatística destes com proteinúria durante a gestação e exacerbação da doença durante a gestação. Mintz *et al* (1986) verificou que taxas de prematuridade (49%) foram maiores no LES que no grupo controle das mulheres sem doença. Dubois (1987) e Fraga *et al* (1974) citam que a presença de LES interfere de forma desfavorável na evolução da gestação, acarretando aumento da prematuridade, sem se basearem em estudo de caso controle, mas em dados bibliográficos. Souto *et al* (1996) defende que houve de forma significativa, maior taxa de prematuridade na presença de enfermidade, que foi respectivamente de zero e 18% antes e depois da doença. Em contradição a todos os demais artigos, Nossent *et al* (1990), afirma que nas gestações com LES verificou taxas de 18,9%, não havendo diferença significativa nas gestações antes (16,7%) e depois do diagnóstico da doença.

Como já enunciado anteriormente, as perdas fetais e óbitos após o nascimento são discutidos juntos quando o autor fala em “perinatalidade”. Tratando-se das perdas fetais, alguns autores obtiveram conclusões contraditórias acerca do aumento dos óbitos fetais quando associados à gravidez lúpica. No trabalho de Silva *et al* (2001) estas ocorreram em pacientes com a doença em atividade (uma delas com nefrite membranosa e outra com síndrome antifosfolípide). Klumb (2005), encontrou taxas em gestantes com nefrite de 37% e em gestantes sem nefrite de 12,2%. Ushida *et al* (2004) encontrou 13 óbitos intra-uterinos e 7 abortamentos de 75 gestações. Foi observada associação significante entre presença de vasculite no início da gestação e perda fetal (80,0% vs 20,9%) e entre anticorpo anti-DNA nativo no final da gestação e perda fetal (57,1% vs 18,6%). Associação significante também foi encontrada entre vasculite no final da gestação e perda fetal (71,4% vs 22,1%). Um dos óbitos foi por BCCI. Clowse *et al* (2005) observa que em comparação com o grupo de pacientes com menor atividade da doença, as gestantes com maior atividade do lúpus tiveram menor proporção de gestações terminadas em nascidos vivos (77% vs 88%) e maior atividade da doença no primeiro e segundo trimestres causou um aumento de três vezes o número de perda fetal (abortos e mortalidade perinatal). Molad *et al* (2005) constatou que 20,7% das gestações terminaram em abortos espontâneos. Pimentel (1985) realizou uma experiência em 40 pacientes e 72 gestações com LES, apresentando incidência de abortamento espontâneo de 32% e 19% nas formas cutâneo-articular

e visceral, respectivamente. É um dado interessante, pois Skare (1999) defende que a forma visceral do LES não possui nenhuma relação com gravidez, não interferindo nesta, nem desta recebendo interferência. Na pesquisa de Berlfort (1988) das 17 gestações havidas após o diagnóstico de LES em 11 pacientes do estudo, 3 terminaram por abortamento espontâneo (17,6%), havendo 2 abortamentos terapêuticos (11,7%). Presença de um natimorto¹, que foi consignado numa paciente que abortara três vezes, espontânea e consecutivamente, antes do diagnóstico. Consideradas as 45 gestações que ocorreram antes e depois do diagnóstico de LES, 12 (26,7%) terminaram por abortamento espontâneo e 7 (15,5%) por abortamento provocado. Smolen e Steinberg (1981) e Friedman e Rutherford (1965) afirmam ser 90% a frequência com que mulheres lúpicas abortam na fase aguda da doença, sendo este um dado baseado em bibliografia, não em estudo de caso. Os mesmos autores a frequência de abortamento em 23%. Gutiérrez *et al* (2002) observou que três pacientes apresentaram aborto espontâneo no primeiro trimestre de gravidez e uma apresentou morte fetal tardia na 32ª semana de gestação quando o Lúpus encontrava-se inativo (uma morte perinatal). Essa morte foi associada a um bloqueio aurículo ventricular fetal, desencadeado por um quadro de Herpes Zoster materno (anti Ro e anti La (+)). Mok *et al* (2004) constatou que perda fetal ocorreu em 12% das gestações e estava associada à positividade sérica do anti-Ro/SSA e anti La/SSB e proteinúria significativa na concepção. Mintz *et al* (1986) constatou que taxas de abortamento espontâneo (15%) foram maiores no LES do que no grupo controle de mulheres sem doença. Estes (1965), Lockshin (1985), e Dubois (1987) encontraram frequência aumentada de mortalidade fetal quando associadas ao LES, baseados em bibliografia. Em oposição aos demais autores, Nossent *et al* (1990) constatou nas gestações com LES taxas de 10,3% de abortamentos espontâneos, não havendo diferença significativa nas gestações antes e depois do diagnóstico da doença. Assim como ele, Wong *et al* (1991) e Fraga *et al* (1974) não identificaram aumento da mortalidade do feto (dado bibliográfico) e no trabalho de Souto *et al* (1996) embora tenha ocorrido maior mortalidade dos fetos do grupo de gestações em vigência do LES (45%), em relação àquele sem diagnóstico de LES (25%), esta diferença não teve significado estatístico.

Discutindo-se os óbitos ocorridos após o nascimento, Silva *et al* (2001) obteve recém nascido com síndrome de Down evoluindo a óbito aos 7 meses de idade por insuficiência cardíaca congestiva, como já citado anteriormente. Ushida *et al* (2004) identificou que ocorreram

¹ Natimortalidade é definida como a morte ocorrida após a 22ª semana de gestação, segundo o CID-10.

apenas dois óbitos entre os 56 fetos que nasceram vivos. Os dois óbitos foram de gêmeos dizigotos, prematuros de 26 semanas e 4 dias que faleceram no nono e no 130º dia de vida, em consequência de uma infecção pulmonar. A mãe havia desenvolvido o LES durante a gestação, tendo evoluído com comprometimento renal e grave hipertensão arterial. Foi indicada cesárea, pois foi detectado sofrimento fetal de um dos gêmeos. Após o parto, houve controle da hipertensão arterial e melhora da função renal materna. Molad *et al* (2005) verificou evolução desfavorável dos partos de nascidos vivos relacionando-os a hipoalbuminemia pré-gestacional, títulos elevados de anti-DNA e diabetes melitus. Belfort (1988) observou mortalidade neonatal de 12% e 24%, respectivamente, antes e após o diagnóstico de LES. Havendo nefropatia, a mortalidade neonatal é de 43% sendo apenas 7% inexistindo lesão renal. Houve uma morte neonatal, que ocorreu por membrana hialina, após ser interrompida a gestação na 28º semana por sofrimento fetal. Nossent *et al* (1990), assim como em relação às perdas fetais não verificou diferença significativa entre os casos de gestações antes e depois do diagnóstico da doença em relação aos óbitos após nascimento.

Rahman *et al* (2005) utiliza o termo perinatal e entende que, mesmo existindo risco alto de perda fetal em pacientes com nefrite lúpica, a evolução da gestação é favorável em mulheres cuja doença esteja controlada quando da concepção (perda fetal total de 38,2%). Observa também taxa de morte perinatal de 150/1000 partos.

6 CONCLUSÕES

Embora os textos médicos tenham defendido por algum tempo que o LES era recidivado e acentuado pela gravidez, e esta, irremediavelmente, prejudicada pela doença, a adequação de procedimentos terapêuticos, bem como a escolha do momento certo para a gestação ser iniciada, permitem gestações bem sucedidas nestas pacientes.

O trabalho conjunto entre toda a equipe médica que acompanha a paciente, envolvendo reumatologista e ginecologista pode assegurar uma gestação sem prejuízos a nenhum dos envolvidos.

Torna-se relevante ressaltar que o Lúpus Discóide não altera a evolução da gestação durante a doença, como também não gera maiores implicações ao feto.

A gestação, quando envolve complicação renal materna, deve ser considerada de maior risco em relação às demais gestações no LES.

BIBLIOGRAFIA

ANDREOLI TE, Bennett JC, Carpenter CJC, Plum F, Editores. *Cecil Medicina interna básica*. 4ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1998; Cap.16:127-34.

BELFORT, P. Doenças auto-imunes na gestação / Autoimmune diseases in pregnancy. *Femina*;16(8):664-668,1988.

BORIS, AC: Update on Systemic Lupus Erythematosus, Antiphospholipid Syndrome and Pregnancy (Atualização em Lúpus Eritematoso Sistêmico, Síndrome Antifosfolípide e Gravidez). *Rev Bras Reumatol*, v. 45, n.3, p.169-73, mai/jun., 2005.

CLOWSE, ME, Magder, LS; Witter, F; Petri, M: The impact of increased lupus activity on obstetric outcomes (O impacto de atividade aumentada do lúpus e evolução obstétrica). *Arthritis Rheum* 52: 514-21, 2005.

DUBOIS, EL. *Clinical and laboratorial manifestations of systemic lupus erythematosus*. 3 Ed. Los Angeles: University of California. 18: 317-320, 1987.

ESTES, D; Larson, DL. Systemic lupus erythematosus and pregnancy. *Clin Obstet Gynecol*. 8: 307, 1965.

FONSECA, SC; Coutinho, ESF. *Pesquisa sobre mortalidade perinatal no Brasil: revisão da metodologia e dos resultados*. Cad de Saúde Pública, Rio de Janeiro, 20 Sup 1:S7-S19, 2004.

FRAGA, A; Mintz *et al*, G, Orozco, J; Orozco, JH. Sterility and fertility rates, fetal wastages and maternal morbidity in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*: 1: 293-8, 1974.

FRIEDMAN, E.A; Rutherford, J.W. Pregnancy and lupus erythematosus. *Obstet Gynecol*, 8:601, 1965.

GOMES, DQC.; Pereira, JV.; Lins, RDAU.; Braz, CF; Mel, JPLC.; Lucena, KCR.; Borborema, MC.; Pequeno, MT.; Ferreira, RQ. Lúpus Eritematoso: uma revisão literária. *Rev. bras. patol. Oral*. 3(4):219-226, 2004.

GUTIÉRREZ, C; Ricardo, C; Caro M.J; Pérez, L; Ramírez, J. Lupus Eritematoso Sistemico Y Embarazo (Lúpus Eritematoso Sistêmico e Gravidez). *Rer. Chil. Obestet. Ginecol*. 67(2): 121-124, 2002.

KLUMB, EM.; Barros, LMS.; Romeiro, L.; Jesús, NR.; Levy, RA.; Albuquerque, EMN. The impact of nephritis on gestational results in women with systemic lupus erythematosus. *Revista Brasileira de Reumatologia*, .45 (3). 107-113, 2005.

LOCKSHIN, MD. Lupus pregnancy. *Clin Rheum Dis*. 11: 611-31, 1985

MINTZ, G; Niz, J; Gutierrez, G; Garcio-Alonso, A; Karchmer, S. Prospective study of pregnancy in systemic lupus erythematosus. Results of a multidisciplinary approach. *J Rheumatol.* 13(4): 732-9,1986.

MOK, MY; Leung, PY; Lao, TH. Clinical predictors of fetal and maternal outcome in Chinese patients with systemic lupus erythematosus (Preditores clínicos de evolução fetal e materna em pacientes chinesas com lúpus eritematoso sistêmico). *Ann Rheum Dis* 63: 1705-6, 2004.

MOLAD, Y; Borkowski, T; Monselise, A. Maternal and fetal outcome of lupus pregnancy: a prospective study of 29 pregnancies (Evolução materna e fetal em gestação lúpica: estudo prospectivo de 29 gestações) *Lupus* 14: 145-51, 2005.

NOSSENT, HC; Shaak, TJG. Systemic lupus erythematosus. VI. Analysis of the interrelationship with pregnancy. *J Rheumatol.* 17: 771-6, 1990.

PEREIRA, AC; Jesús, NR; Lage, LV; Levy, RA. Immunity in the Normal Pregnancy and in the Patient with Systemic Lupus Erythematosus (Imunidade na Gestação Normal e na Paciente com Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES). *Rev Bras Reumatol*, v. 45, n. 3, p. 134-40, mai./jun., 2005.

PETRI M, Howard D, Repke J: Frequency of lupus flare in pregnancy. The Hopkins Lupus Pregnancy Center experience. *Arthritis Rheum.* 34: 1538-45,1991.

PIMENTEL, M.L. Comportamento do lúpus eritematoso sistêmico no ciclo grávido-puerperal. *Rev.Bras. Reumatol.*, 26(6):213-38, 1986.

RAHMAN, FZ; Rahman, J; Al-Suleiman, SA; Rahman, MS. Pregnancy outcome is lupus nephropathy (Evolução de gestação em nefropatia lúpica). *Arch Gynecol Obst* 271: 222-6, 2005.

SILVA, CAA; Leal, MM; Campos, LMMA; Liphhaus, BL; Barros, VI; Poco V.L.; Takiuti, AD; Saito, MI e Kiss, MHB. Aspectos da sexualidade e gravidez de adolescentes e adultos jovens com Lúpus Eritematoso Sistêmico Juvenil (LES). *Rev Bras Reumatol* Vol. 41 n° 4 - Jul/Ago, 2001.

SKARE, TL. *Reumatologia: princípios e prática*. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan, 1999.

SMOLEN, JS and Steinberg, AD, Systemic lupus erythematosus and pregnancy. *Clin. Biol. Res.*, 70, 283, 1981.

SOUTO, MID; Nogueira, AR; Pimentel, ML; Papi, JAS. Influência do lúpus eritematoso sistêmico sobre a gestação. *Jornal Brasileiro de Ginecologia*. 106 (5): 161-165, 1996.

USHIDA, M; Trolez, AGC; Sato, EI. Retrospective Study of 76 Fetus of Mother with Sistemic Lupus Erythematosus (Estudo Retrospectivo de 76 Fetos de Mães com Lúpus Eritematoso Sistêmico). *Rev Bras Reumatol*, v.44, n.5, p. 323-8, set/out., 2004.

WONG, KL; Chan, FY; Lee, CP. Outcome of pregnancy in patients with systemic lupus erythematosus. *Arch Intern Med.* 151(2): 269-73, 1991.

ZERBINI, CAF; Fidelix, TSA. Conversando Sobre Lúpus : Um Livro para o Paciente e sua Família. São Paulo: Roca, 1989.