



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR
Ciências da Saúde

Lupus Eritematoso Sistémico: Contraceção e Gravidez

Sara Isabel Pacheco Lopes

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em
Medicina
(Ciclo de Estudos Integrado)

Orientadora: Doutora Margarida Isabel Dias Alexandre Oliveira

Covilhã, Maio de 2012

“Porque quem ama nunca sabe o que ama,

Nem porque ama.

Amar é a eterna inocência.

E a eterna inocência é não pensar.”

Alberto Caeiro

“Há sem dúvida quem ame o infinito,

Há sem dúvida quem deseje o impossível,

Há sem dúvida quem não queira nada.

Três tipos de idealistas, e eu nenhum deles:

Porque eu amo infinitamente o finito,

Porque eu desejo impossivelmente o possível,

Porque eu quero tudo, ou um pouco mais, se puder ser,

Ou até se não puder ser.”

Álvaro de Campos

Dedicatória

Dedico esta Monografia aos meus queridos pais, Fernando e Maria Lopes, que sempre me amaram e apoiaram na concretização do curso de Medicina, acreditando que era capaz de vencer todas as adversidades.

Dedico a ti, Paula Lopes, minha irmã, por acreditares em mim e tentares manter-me na realidade.

Dedico a todos vocês, meus amigos mais íntimos, de infância e de Faculdade, que cuidaram de mim, me “levantaram” nos maus momentos e foram a minha segunda família, sobretudo a vocês, Luís Bastião e Ana Rita Marques.

Dedico a ti, minha querida e insubstituível amiga Lia Rodrigues, que partiste derramando saudade em cada foto nossa, em cada lembrança dos momentos só nossos... Eras quem mais conhecia de mim e dos meus sonhos e segredos, e levaste-os contigo, sem poder dizer mais uma vez que te amo como se fosses minha irmã. Não posso contagiar-me com o teu sorriso, ou ouvir as tuas histórias, ver a tua força ou ter as palavras que só tuas me faziam ver a vida com outros olhos. Agora és o meu anjinho do céu e o meu maior exemplo de força, amor e amizade, já que, para mim sempre serás uma vencedora. Fizeste, e sempre farás parte daquilo que sou. Até sempre.

Dedico à Doutora Margarida Oliveira e ao Doutor Manuel Salgado que sempre serão um exemplo para mim.

Agradecimentos

Aos meus pais e irmã, por serem o meu alicerce e exemplo de vida.

À Dr^a Rosa Saraiva, responsável pelo Núcleo de Investigação, por me orientar, guiar e estar sempre disponível aos meus pedidos de ajuda.

À Dr^a Marta Duarte, Secretária do Presidente da Faculdade de Ciências da Saúde (Gabinete de Qualidade de Ensino e Metodologias de Avaliação - GEM), que não só esteve presente ao longo dos meus seis anos de curso, cuidando de todo o tipo de assuntos com carinho, dedicação e humildade, como também me esclareceu múltiplos aspetos deste trabalho.

Ao Professor Doutor Miguel Castelo Branco pela ajuda e esclarecimentos dispensados na concretização desta Monografia.

À minha orientadora Dr^a Margarida Alexandre Oliveira, Diretora do Serviço de Reumatologia do Hospital Pêro da Covilhã, alguém que admiro e respeito muito, os meus agradecimentos incontestáveis à sua partilha de saber, dedicação, carinho, ajuda, compreensão, paciência, força e profissionalismo incomparável.

Ao meu amigo Diogo Ramos.

Resumo

O *Lupus Eritematoso Sistémico* é uma doença reumática, inflamatória, crónica, de natureza autoimune, capaz de afetar uma grande diversidade de órgãos do corpo e que acomete sobretudo as mulheres em idade fértil.

A gravidez em mulheres com *Lupus Eritematoso Sistémico* constitui um grande desafio, já que se trata de uma doença que pode colocar a grávida e o feto em risco. A ideia geral de que constitui um período de maior vulnerabilidade para exacerbações da doença, e até de aparecimento da mesma, entra em contraste com a opinião de alguns investigadores que consideram este tema controverso. É, no entanto, obrigatório que o seu planeamento seja adequadamente ponderado e organizado. Assim, atualmente a gravidez deixou de ser uma contraindicação nestas doentes, tornando-se uma opção viável.

Não está definido um consenso global quanto ao acompanhamento das mulheres com *Lupus Eritematoso Sistémico* durante a gravidez, contudo, considera-se essencial a monitorização apertada da atividade e gravidade da doença neste período, bem como o conhecimento das opções terapêuticas e a sua toxicidade.

Um método contraceutivo eficaz deverá ser usado para evitar gestações não planeadas, mas a escolha do mesmo deve ter em conta determinados critérios. A segurança da contraceção oral, sobretudo contraceção oral combinada, permanece em estudo, sendo considerada segura por muitos especialistas, quando usadas baixas doses de estrogénios; outros, sugerem apenas o uso de pílulas com progestativos.

Pretende-se fazer uma revisão da problemática da gravidez em doentes com *Lupus Eritematoso Sistémico*. São abordados: características da doença, contraceção e planeamento da gravidez, segurança dos fármacos usados no tratamento da doença e suas exacerbações, o acompanhamento da mulher durante a gestação, riscos maternos e fetais e o período perinatal.

Esta revisão bibliográfica baseou-se na pesquisa de publicações, literatura, estudos e artigos, no período de 2001 a 2012, no UPtoDate, Medline e Pubmed, complementada por revisões e referências bibliográficas listadas em artigos identificados. Todos os tipos de informação, em Inglês, Espanhol e Português, foram considerados. Usaram-se as palavras-chave citadas em baixo.

Palavras-chave

Lupus Eritematoso Sistémico, Contraceção, Gravidez, Fertilidade, Aleitamento.

Abstract

Systemic Lupus Erythematosus is a rheumatic, inflammatory, autoimmune and chronic disease, capable of affecting a large range of body organs, which affects mainly women in their fertile years.

Pregnancy in women with Systemic Lupus Erythematosus is a great challenge, because it can be life-threatening for women and fetus. The general assumption that it translates into a period of increased vulnerability for disease flares, and even the appearance of the disease, contrasts with the opinion of some researchers, who consider this a controversial topic. An organized and proper planning is, however, mandatory. This means that, nowadays, the pregnancy is no longer a contraindication in these patients, making it a viable option.

There is no global consensus about the monitoring of women with Systemic Lupus Erythematosus during pregnancy, however, it is considered to be essential the close monitoring of the activity and severity of the disease in this period, as well as the knowledge of therapeutical options and their toxicity.

An effective contraceptive method should be used to avoid unplanned pregnancies, but the choice should take into account certain criteria. The safety of oral contraception, particularly combined oral contraception, remains under study, being considered safe by many experts, when low-dose estrogens are used; others, suggest only pills with progestins.

It is intended to review the problems of pregnancy in patients with Systemic Lupus Erythematosus. Topics such as: disease features, contraception and pregnancy planning, safety of drugs used to treat disease and flares, follow-up during pregnancy, maternal and fetal risks and the post-partum period, are approached.

This literature review was based on the research of publications, literature, studies and articles, between 2001 and 2012, in UPToDate, Medline and Pubmed, supplemented by reviews and bibliographic references, listed in identified articles. All kinds of information, in English, Spanish and Portuguese were considered. The following list shows the keywords used in the research.

Keywords

Systemic Lupus Erythematosus, Contraception, Pregnancy, Fertility, Breastfeeding.

Índice

| | |
|---|----------|
| Dedicatória | v |
| Agradecimentos | vii |
| Resumo e Palavras-chave | ix-x |
| Abstract and Keywords | xii-xiii |
| Índice | xv-xvi |
| Lista de Tabelas | xviii |
| Lista de Acrónimos | xx-xxi |
| Introdução | 1 |
| Capítulo 1 - O Lupus Eritematoso Sistémico | 2-4 |
| Capítulo 2 - LES e gravidez: Desafios | 5-14 |
| 2.1 - Impacto do LES na Fertilidade da mulher | 5-6 |
| 2.2 - Impacto da gravidez no LES | 6-8 |
| 2.3 - Impacto do LES na gravidez | 8-14 |
| 2.3.1 - Parto pré-termo, restrição do crescimento intrauterino, baixo peso ao nascer e recém-nascidos pequenos para a idade gestacional | 10,11 |
| 2.3.2 - Perda fetal | 11,12 |
| 2.3.3 - Pré-eclâmpsia | 12 |
| 2.3.4 - Doença Renal e Nefrite Lúpica | 12,13 |
| 2.3.5 - Exacerbação renal do LES versus Pré-eclâmpsia | 13 |
| 2.3.6 - Lupus Eritematoso Neonatal | 13,14 |
| Capítulo 3 - Aconselhamento pré-natal | 15-29 |
| 3.1 - Contraceção | 15-20 |
| 3.1.1 - Contraceção Oral: Contraceção Oral Combinada e Pílulas à base de progestinas | 15-18 |
| 3.1.2 - Acetato de medroxiprogesterona | 18 |
| 3.1.3 - Implantes de progestina | 18,19 |
| 3.1.4 - Dispositivo intrauterino | 19 |
| 3.1.5 - Pílula do dia seguinte | 19 |
| 3.1.6 - Outros métodos | 19 |
| 3.2 - Planeamento da gravidez | 20 |
| 3.3 - Segurança dos fármacos na gravidez | 20-29 |
| 3.3.1 - Anti-inflamatórios não-esteróides, Aspirina e Inibidores seletivos da Ciclooxigenase 2 | 21,22 |
| 3.3.2 - Glucocorticóides | 22,23 |
| 3.3.3 - Hidroxicloroquina | 23,24 |
| 3.3.4 - Sulfasalazina | 24 |

| | |
|---|-------|
| 3.3.5 - Heparina | 25 |
| 3.3.6 - Acetaminofeno | 25 |
| 3.3.7 - Azatioprina | 25 |
| 3.3.8 - Ciclosporina A | 26 |
| 3.3.9 - Micofenolato Mofetil | 26 |
| 3.3.10 - Metotrexato | 27 |
| 3.3.11 - Ciclofosfamida | 27,28 |
| 3.3.12 - Imunoglobulina Intravenosa | 28 |
| 3.3.13 - Bromocriptina | 29 |
| 3.3.14 - Fármacos Biotecnológicos | 29 |
| 3.3.15 - Varfarina | 29 |
| Capítulo 4 - Vigilância materna na gravidez | 30,31 |
| Capítulo 5 - Acompanhamento perinatal | 32-34 |
| 5.1 - Parto | 32 |
| 5.2 - Pós-parto | 32,33 |
| 5.3 - Aleitamento | 33,34 |
| Conclusão | 35,36 |
| Referências Bibliográficas | 37-45 |
| Anexos | |
| Tabela A - Critérios do American College of Reumatology para classificação do LES | 47 |
| Tabela B - Critérios de diagnóstico de Pré-eclâmpsia | 48 |
| Tabela C - Critérios de diagnóstico de Pré-eclâmpsia, segundo a OMS | 48 |
| Tabela D - Classificação da Pré-eclâmpsia em estadios | 49 |
| Tabela E - Toxicidades dos fármacos usados no tratamento das doenças reumáticas, em animais e humanos | 50 |
| Tabela F -Categorias dos fármacos na gravidez segundo a Food and Drug Administration | 51 |

Lista de Tabelas

| | |
|---|----|
| Tabela 1.1 - Critérios de classificação do Síndrome Antifosfolípídico..... | 4 |
| Tabela 2.1 - Características clínicas de uma exacerbação comuns às da gravidez..... | 8 |
| Tabela 2.2 - Complicações fetais e maternas possíveis em gestantes com LES..... | 9 |
| Tabela 2.3 - Fatores de mau prognóstico nas grávidas com LES..... | 10 |
| Tabela 2.4 - Critérios de diferenciação entre pré-eclâmpsia e exacerbação renal do LES..... | 13 |
| Tabela 3.1 - Contraceção Oral: contra-indicações..... | 17 |
| Tabela 3.2 - Contraceção Oral Combinada: contra-indicações..... | 17 |
| Tabela 3.3 - Categorias dos fármacos a usar durante a gravidez segundo a FDA..... | 21 |
| Tabela 5.1 - Segurança dos medicamentos no Aleitamento..... | 34 |

Lista de Acrónimos

| | |
|---------------|--|
| Ac | Anticorpo |
| Ac aCL | Anticorpo anti-cardiolipina |
| Ac aFL | Anticorpo antifosfolípido |
| Ac anti-dsDNA | Anticorpo anti-double stranded DNA |
| Ac anti-Sm | Anticorpo anti-Smith |
| ACM | Acetato de clormadinona |
| ACP | Acetato de ciproterona |
| ACR | American College of Reumatology |
| AER | Aborto Espontâneo Recorrente |
| AINE | Anti-inflamatório não esteróide |
| AL | Anticoagulante Lúpico |
| ANA | Anticorpo antinuclear |
| ARA | Antagonista do recetor de angiotensina |
| AVC | Acidente Vascular Cerebral |
| AZA | Azatioprina |
| BAVTC | Bloqueio auriculoventricular total congénito |
| BCC | Bloqueio cardíaco congénito |
| BILAG | British Isles Lupus Assessment Group |
| Bpm | Batimento por minuto |
| BPN | Baixo peso ao nascer |
| BRC | Bromocriptina |
| C3,C4 | Frações do complemento |
| CO | Contraceção Oral |
| COC | Contraceção Oral Combinada |
| CVF | Capacidade Vital Funcional |
| CYC | Ciclofosfamida |
| DAI | Doença autoimune |
| DIU | Dispositivo intrauterino |
| DM | Diabetes Mellitus |
| DMG | Diabetes Mellitus Gestacional |
| DMPA | Depot Medroxyprogesterone Acetate |
| DPR | Doença Pulmonar Restritiva |
| DST | Doença Sexualmente Transmissível |
| ECD | Exames Complementares de Diagnóstico |
| ECG | Eletrocardiograma |
| ECLAM | European Community Lupus Activity Measure |
| EPCA | Encerramento Prematuro do Canal Arterial |
| FC | Frequência Cardíaca |
| FDA | Food and Drug Administration |
| GC | Glucocorticóide |
| HBPM | Heparina de baixo peso molecular |
| HCQ | Hidroxicloroquina |

| | |
|---------------|--|
| HLPC | Hopkins Lupus Pregnancy Cohort |
| HNF | Heparina não fracionada |
| HPrl | Hiperprolactinemia |
| HTA | Hipertensão arterial |
| HTP | Hipertensão pulmonar |
| IC | Insuficiência cardíaca |
| IECAs | Inibidores da enzima conversora de angiotensina |
| Ig | Imunoglobulina |
| IL | Interleucina |
| IO | Insuficiência Ovárica |
| ISCOX-2 | Inibidores seletivos da Cicloxigenase-2 |
| IRA | Insuficiência Renal Aguda |
| IRC | Insuficiência Renal Crónica |
| IV | Intravenoso |
| LAI | Lupus Activity Index |
| LAI-P | Lupus Activity Index Pregnant |
| LEN | Lupus Eritematoso Neonatal |
| LES | Lupus Eritematoso Sistémico |
| LHRH | Hormona Libertadora de Gonadotropina |
| MMF | Micofenolato Mofetil |
| MTX | Metotrexato |
| NHS | Nurse's Health Study |
| NK | Células Natural Killer |
| NL | Nefrite Lúpica |
| OMS | Organização Mundial de Saúde |
| PAD | Pressão Arterial Diastólica |
| PAS | Pressão Arterial Sistólica |
| PIG | Pequeno para a Idade Gestacional |
| PRL | Prolactina |
| RCIU | Restrição do crescimento intrauterino |
| RPM | Rutura Prematura de Membranas |
| RR | Risco Relativo |
| SAF | Síndrome Antifosfolipídico |
| SDR | Síndrome de Dificuldade Respiratória |
| SLAM | Systemic Lupus Erythematosus Activity Measure |
| SLEDAI | Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index |
| SLICC/ACR | Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology Damage Index |
| SNC | Sistema Nervoso Central |
| TA | Tensão Arterial |
| TE | Tromboembolismo |
| TEV | Tromboembolismo Venoso |
| TFG | Taxa de Filtração Glomerular |
| TNF- α | Fator de Necrose Tumoral alfa |
| TVP | Trombose Venosa Profunda |
| VS | Velocidade de Sedimentação |
| 6-MCP | 6-Mercaptopurina |

Introdução

Sendo o Lupus Eritematoso Sistémico (LES) uma doença autoimune (DAI) que acomete essencialmente mulheres em idade fértil, ⁽¹⁻⁴⁾ a contraceção e a gravidez são, sem dúvida, assuntos de grande pertinência, constituindo o tema desta monografia. Apesar dos diversos avanços ao nível do diagnóstico, fisiopatologia e terapêutica, não há certezas absolutas quanto à dupla LES/gravidez, sabendo-se apenas que a doença pode interferir nos resultados gestacionais e que a gravidez pode alterar o curso da doença. Transforma-se, assim, numa temática de extrema relevância clínica. ⁽⁵⁾

O número elevado de doentes com LES que não recebe a informação adequada acerca da contraceção pela qual pode optar, aliado à disparidade nos dados dos estudos quanto à segurança de cada método, culminam num maior número de gestações sem planeamento, com exacerbações e complicações associadas. ^(2,6)

Faz-se uma revisão sobre as características do LES, o planeamento da gravidez e acompanhamento no período gestacional, parto e puerpério.

Capítulo 1

O Lupus Eritematoso Sistémico (LES)

O LES é uma doença reumática, inflamatória, crónica, multissistémica, do tecido conjuntivo, potencialmente severa, cuja apresentação clínica e evolução são muito variáveis. (6-12)

A sua etiologia permanece por esclarecer, (7,13-18) apesar de existir consenso acerca da sua natureza multifatorial. (9,15,16,19-21) Na sua génese, parece existir uma falha dos mecanismos reguladores do sistema imunitário. (7,10,15,19,22) Além disso, cerca de 5-12% dos doentes com LES têm um familiar com a doença. (15) Contudo, defende-se a concorrência de outros fatores, (7,9,10,13,15,16,20,23-30) em indivíduos geneticamente predispostos, tais como fatores ambientais¹, (7,13,15,16,19,21-25,28,29,31) hormonais, (5,7,10,15,16,19,24,25,28,32) fármacos, (13,15,22,25) infeções², (22,28) fumo de cigarro, (15,23) solo, (15) cimento, (15) material de poeira, (15) pó de sílica (15,23) e mercúrio. (23) Nos diferentes modelos de doença, a enfermidade tem-se revelado poligénica, (15,23) com cerca de 100 genes envolvidos.

Schur et al. (15) referem que, nos últimos 40 anos do século XX, a incidência da doença triplicou, graças, provavelmente, a uma melhor deteção da doença leve. A taxa de incidência mundial corresponde a aproximadamente 1-10/100.000 pessoas-ano (8) e a prevalência varia entre 20-150/100.000 habitantes. (15) Geografia, raça e etnia afetam a incidência, prevalência e severidade do LES. (9,10,19,21,27,33,34) Encontram-se maiores taxas nas áreas rurais, (15) em indivíduos de raça negra, (15,35) hispano-americanos, (15,25) asiáticos, (15,25) afro-americanos, (15) afro-caribenhos (15) e em indivíduos com menor nível socioeconómico. (8,15) Africanos e Asiáticos apresentam uma incidência 2-3 vezes superior, (8) mas a disparidade a nível mundial é grande. (19,21)

Todavia, o principal fator de risco é o género. (8,34-36) A proporção mulheres/homens corresponde, segundo alguns estudos, a 9-10:1, (8-10,13,20,21,26,33,36-38) e segundo outros, a 10-15:1. (24) Uma meta-análise de estudos em mulheres com LES demonstrou níveis hormonais mais elevados de estrogénios e prolactina (PRL) neste grupo, relativamente ao grupo-controlo, e menores níveis de androgénios. (7) A análise da generalidade dos estudos mostra que o aparecimento de LES, na mulher, ocorre mais frequentemente em idades jovens (7,34,39) (65% dos casos entre os 16-55 anos, com uma proporção mulher/homem de 7-15:1), (15) nas que têm menarca mais precoce (≤ 10 anos; RR=1.6), (7) níveis elevados de estrogénios e PRL,

¹Exemplo: Radiação ultravioleta.

²Exemplos: Vírus Epstein-Barr, (9,15,23) retrovírus endógenos, (15,25) tripanossomíase, (15) micobactérias. (15)

^(7,16,36) irregularidades menstruais (entre 18-22 anos; RR=1.5) ⁽⁷⁾ e naquelas em que se administram estrogénios exógenos (RR= 2.5, 1.9 e 2.3, com menos de dois anos de uso, uso corrente e uso no passado, respetivamente). ⁽⁷⁾ O próprio ciclo menstrual fisiológico da mulher pode afetar a doença: no período pré-menstrual, o risco de exacerbações é maior. ⁽³²⁾

O LES pode afetar a pele, as articulações, os rins, as membranas serosas e o sistema nervoso central (SNC) e caracteriza-se pela presença de diversos auto-anticorpos e imunocomplexos. ^(7,8,13-15,21,25) O diagnóstico de LES é feito com base na presença de pelo menos 4 de 11 critérios de classificação, definidos pelo American College of Rheumatology (ACR) ^(8,9,11-14,20,33) (Tabela A). Mais de 95%, e aproximadamente 60% dos doentes com LES, apresentam positividade para anticorpos antinucleares (ANA) e anticorpos anti-dsDNA, respetivamente. ^(12,24) O anti-dsDNA tem uma elevada especificidade para o diagnóstico, ^(40,41) e valores aumentados, sobretudo se associados a baixos níveis de C3, devem alertar para a possibilidade de exacerbação, particularmente um envolvimento renal. ⁽²⁴⁾ Sabe-se que as alterações serológicas típicas da doença podem preceder as primeiras manifestações clínicas, em décadas, como evidenciam Volcker et al. ⁽²⁶⁾ Neste período, escassas manifestações clínicas podem associar-se a níveis moderados/altos de anticorpo anti-dsDNA ou anti-Smith (anti-Sm), ⁽¹³⁾ anticorpo que também tem elevada especificidade para a doença.

Cerca de um terço das mulheres com LES ⁽¹⁴⁾ podem apresentar positividade para os anticorpos Anti-SSA/Ro e/ou Anti-SSB/La, ^(14,37) cuja passagem placentária pode provocar dano fetal. O Anti-SSA/Ro apresenta uma clara associação com Lupus Eritematoso Neonatal (LEN), ^(14,24,37,42) fotossensibilidade, ^(14,24) lúpus cutâneo subagudo, ⁽²⁴⁾ e ambas estão associadas à Síndrome de Sjögren. ⁽²⁴⁾

Cerca de 30-40% das mulheres com LES, apresentam positividade para anticorpos antifosfolipídicos (aFL)³. ^(14,24,37) A síndrome antifosfolipídica (SAF) pode ocorrer isoladamente (primária), ou em associação com uma DAI (secundária). ⁽⁴³⁾ A mesma define-se quando, à positividade dos anticorpos, se associa uma ou mais das seguintes características clínicas (Tabela 1.1). ^(12,13,23,24,37,43,44)

Um grande conjunto de índices, validados, de atividade da doença, tem sido amplamente utilizados: BILAG, SLAM, ECLAM, SLEDAI e LAI⁴. ^(11,12,24,40,45,46) LAI-P é o resultado da modificação do índice LAI para uso na gravidez, por substituição da escala análoga visual

³Os anticorpos aFL melhor conhecidos são: Anti-B2glicoproteína I, anticoagulante lúpico (AL) e anticorpo anti-cardiolipina (aCL).

⁴British Isles Lupus Assessment Group, Systemic Lupus Activity Measure, European Community Lupus Activity Measure, Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index e Lupus Activity Index, respetivamente.

original, por uma escala graduada. ^(47,48) O SLICC/ACR⁵ é o instrumento validado para medição do dano causado pelo LES. ⁽⁴⁶⁾

| Tabela 1.1. Critérios de classificação do SAF |
|---|
| Antecedentes pessoais de Trombose ou TEV e/ou arterial (em qualquer órgão ou sistema) |
| Antecedentes pessoais: ≥ 3 abortos (<10 semanas de gestação) |
| Morte fetal (>10 semanas de gestação, com morfologia fetal normal) |
| Livedo Reticularis |
| RCIU |
| Prematuridade (por Pré-eclâmpsia) |
| Insuficiência Placentária severa |
| Legenda: RCIU, Restrição do crescimento intrauterino; SAF, Síndrome Antifosfolipídico; TEV, Tromboembolismo Venoso. |
| Adaptado de Jara et al. ⁽³⁷⁾ Outras fontes de dados: Fernandez-Espartero, ⁽¹²⁾ Borba et al., ⁽¹³⁾ Petri et al., ⁽²³⁾ Fernando et al. ⁽²⁴⁾ e Schur et al. ^(43,44) |

Dadas as características descritas da doença, é fundamental um seguimento multidisciplinar nas doentes com LES, sobretudo nas mulheres em idade fértil e nas que pretendem engravidar. ^(4,24,25,38,41,43,44,49,50-53)

⁵Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology Damage Index.

Capítulo 2

LES e Gravidez: Desafios

No presente, afortunadamente, a maioria das doentes com LES têm gestações bem-sucedidas. ^(14,41,45,54) Possivelmente um melhor controlo da doença, a planificação das gestações, o uso de glucocorticóides, o seguimento multidisciplinar e o melhor conhecimento e mensuração de eventuais complicações durante a gestação, têm contribuído para estes resultados. ⁽⁴³⁾

Contudo, dado o espectro de complicações que podem surgir no decurso da gravidez nestas mulheres, ^(14,17,25,26,37,40-44,49,55) alguns autores têm desaconselhado as gestações, ⁽⁵⁶⁾ sobretudo por dois motivos: maior risco de aborto ⁽⁵⁶⁾ e de ocorrência de exacerbação, ^(6,14,26,41,42,55,56) que podem colocar em risco a saúde da mãe e do bebé. ⁽⁶⁾

2.1. Impacto do LES na Fertilidade da mulher

Mulheres com LES têm uma taxa de fertilidade idêntica à das mulheres saudáveis, mesmo durante períodos de exacerbação da doença, exceto nas situações em que há insuficiência renal significativa ou em que está a ser administrado um tratamento que possa causar infertilidade. ^(4,6,14,15,17,24-26,32,37,38,41-45,49-51,55-60)

O LES pode causar irregularidades menstruais, menorragias e amenorreia, que se associam ao aumento da concentração de PRL, à atividade da doença e a uma diminuição dos níveis de progesterona. ⁽³²⁾ Num estudo, a incidência de oligoamenorreia foi de 54% nas mulheres com LES e idade inferior a 45 anos, sem uso de imunossuppressores ou agentes alquilantes. ⁽³²⁾ A taxa de menorragias parece variar entre 12-15% nestas doentes, ⁽³²⁾ sendo que a trombocitopenia, a positividade para anticorpos aFL e o uso de corticóides e/ou AINEs, constituem possíveis fatores de risco. ⁽³²⁾

Alguns investigadores afirmam que ter LES não aumenta o risco de menopausa precoce. ⁽⁶⁰⁾ Contudo, estudos demonstram que 17-24% ⁽³²⁾ das doentes com LES desenvolvem amenorreia (temporária ou prematura permanente), quer devido à atividade da doença, que produz lesão ovárica autoimune, quer pelo uso de imunossuppressores, sobretudo ciclofosfamida. ^(14,32,49,55,57) Mulheres em monoterapia com corticóides, Metotrexato (MTX) e Micofenolato Mofetil (MMF) não apresentam redução da fertilidade, de acordo com diversos estudos. ^(12,14,32,57)

Petri et al. ⁽⁶¹⁾ apoiam que as mulheres com LES e fertilidade diminuída devem experimentar uma estimulação ovárica com hormonas exógenas. Contudo, esta possibilidade permanece controversa, pois existem evidências de que a manipulação hormonal exigida aumenta o risco de atividade da doença. ^(43,44)

2.2. Impacto da gravidez no LES

Parece ser que, a gravidez pode despoletar o aparecimento da doença. ⁽²⁶⁾ Yang e seus colaboradores ⁽⁵⁶⁾ descreveram 4 gestações em que isto ocorreu. Já Matsuo et al. ⁽⁵⁶⁾ descreveram um caso de desenvolvimento de LES numa gestante de 27 anos, em que o bebé nasceu prematuro, sem outras complicações major. Um outro estudo mostrou que mulheres cujo diagnóstico é feito na gravidez podem apresentar piores resultados, nomeadamente exacerbações mais severas. ⁽⁴²⁾ O puerpério parece também ser um período crítico para o aparecimento de LES e para a ocorrência de exacerbações. ^(4,37,41-43,49)

Uma exacerbação é definida como qualquer manifestação que causou alteração da terapêutica. ⁽³³⁾ Quando suficientemente severa pode exigir terapêutica não aconselhada na gravidez. ^(40,41) Podem ser mecanismos envolvidos a produção de hormonas placentárias ou maternas, hemodiluição, volume sanguíneo aumentado, metabolismo alterado e/ou células fetais circulantes. ^(26,41)

Muitos estudos comprovam a maior frequência das exacerbações de LES durante o período gestacional. ^(1,12,17,23,28,37,38,40-43,49,53,62) No passado, estas exacerbações ocorriam em mais de metade das gestantes. ⁽⁴³⁾ Outros estudos revelaram uma frequência 2-3 vezes superior. ⁽⁴¹⁾ Mackillop et al. ⁽³⁷⁾ relataram num estudo caso-controlo prospetivo, que 65% das gestantes com LES desenvolveram uma exacerbação da doença, em confronto com 42% das mulheres não-grávidas, no mesmo período de tempo. Num estudo prospetivo em que foram avaliadas 40 gestações em mulheres com LES, ocorreram exacerbações em 60% dos casos. ⁽⁴³⁾ Assim, parece ser que a taxa de exacerbação da doença no período gestacional é maior, relativamente a mulheres com LES não-grávidas.

Apesar do exposto, outros trabalhos mostram que as exacerbações do LES ocorrerão, em pacientes grávidas e pacientes-controlo, nas mesmas percentagens. ^(1,23,38,42,43,49) Recentemente, Schur et al. ⁽⁴³⁾ descreveram um estudo caso-controlo que suportou esta ideia.

Além disso, no que toca à ocorrência das exacerbações, Chakravarty et al. ⁽⁴²⁾ defendem que o primeiro trimestre é o de maior risco. Num estudo realizado entre 1986-2004, com 72 gestantes com LES, cerca de 42.8% das exacerbações relatadas, decorreram no terceiro trimestre. ⁽⁴⁹⁾ Contudo, outros autores concluem que não existe um padrão consistente na frequência das exacerbações, nem maior incidência em nenhum dos trimestres, sendo o risco equivalente em qualquer um dos trimestres. ^(41,43)

Quanto à gravidade, Chakravarty et al. ⁽⁴²⁾ publicaram um estudo no qual as exacerbações foram leves ou moderadas em 68% das doentes grávidas. O risco de exacerbações moderadas a severas tem diminuído na atualidade e é de aproximadamente 16-30%, na generalidade das doentes com LES. ⁽⁴¹⁾

O risco de exacerbações está aumentado se a doença estiver ativa no momento da concepção ou altamente ativa nos anos prévios à concepção, ^(28,40-43,45,53,56) quando existe hiperprolactinemia (HPrl) ⁽¹⁵⁾ e se forem descontinuados os antimaláricos. ⁽⁴¹⁾ O risco de atividade significativa do LES na gravidez, no Hopkins Lupus Pregnancy Cohort (HLPC), entre 1987-2002, demonstrou ser 7.25 vezes superior nas doentes com LES ativo no momento da concepção. ⁽⁴¹⁾ De acordo com os dados da literatura, a percentagem de exacerbações na gravidez, é de 7-33% nas mulheres com doença em remissão há pelo menos 6 meses antes da concepção ^(43,44) e de 61-67% em mulheres com doença ativa no momento da concepção. ⁽⁴³⁾

Por vezes, torna-se difícil diagnosticar uma exacerbação de LES na gravidez, já que as características clínicas da exacerbação podem sobrepor-se às da gravidez. ^(3,17,37,41-43,50) (Tabela 2.1) Para Jara et al. ⁽³⁷⁾ habitualmente, a exacerbação segue os padrões de exacerbações anteriores. Petri ⁽²³⁾ acredita que haja diferenças na frequência do acometimento dos diferentes sistemas orgânicos. Note-se que a trombocitopenia e as alterações de pele ocorrem em cerca de 10-40% ⁽⁴¹⁾ e 25-90% ⁽⁴¹⁾ das gestantes com LES, respetivamente. Embora as queixas articulares sejam a manifestação mais comum das exacerbações do LES na gravidez, em duas coortes a artrite ocorreu apenas em 20% destas gestantes. ⁽⁴¹⁾ Mais de 30% das doentes com LES são afetadas por Fibromialgia. ⁽⁴¹⁾ É importante diferenciar sintomas de Fibromialgia dos de uma exacerbação na gravidez.

| Tabela 2.1. Características clínicas de uma exacerbação, comuns às da gravidez |
|---|
| <ul style="list-style-type: none">➤ Sintomas constitucionais e renais➤ Alopecia➤ Edemas➤ Fadiga➤ Anemia➤ Elevação da VS➤ Sudorese palmo-plantar➤ Proteinúria➤ Artralgias➤ Trombocitopenia➤ Dispneia➤ Parestesias numa ou ambas as mãos (STC da gravidez)➤ Cefaleias➤ Alterações na pele➤ Eritema palmar e/ou facial |
| Legenda: STC, Síndrome do Túnel Cárpico; VS, Velocidade de sedimentação. |
| Fonte de dados: Jara et al., ⁽³⁷⁾ Clowse et al., ⁽⁴¹⁾ Schur et al. ^(43,44) e Keeling et al. ⁽⁵⁰⁾ |

É fundamental diagnosticar e tratar, adequadamente, uma exacerbação do LES na gravidez, por forma a diminuir a morbilidade fetal e materna. Estas exacerbações podem ser evitadas primariamente pelo uso de glucocorticóides e antimaláricos ⁽⁶²⁾; contudo, atualmente, os especialistas não parecem sustentar o uso profilático dos glucocorticóides. ⁽³⁷⁾

2.3. Impacto do LES na gravidez

Nas gestantes com LES, os títulos de interleucina (IL) 10 são superiores, comparativamente às gestantes saudáveis e não se verificam as elevações fisiológicas de estrogénios e IL-6. ⁽²³⁾ O aumento fisiológico dos níveis de complemento, que ocorre nas gestantes saudáveis, também se pode verificar nestas grávidas. ^(23,42) Assim, os níveis de complemento não constituem um marcador de exclusão de exacerbações.

Vários estudos prospetivos demonstraram maior incidência de potenciais complicações nas grávidas com LES. ⁽²⁾ (Tabela 2.2). Estas parecem ser mais frequentes se a conceção ocorrer em período de doença ativa e na gravidez com exacerbações e/ou declínio da função renal. ^(37,45,63)

Na tabela 2.3 apresentam-se os principais fatores de mau prognóstico nas grávidas com LES. Mackillop et al. ⁽³⁷⁾ consideram a doença renal pré-concepcional como o principal fator influenciador do desfecho da gravidez. As gestações de mulheres portadoras de SAF

apresentam maior risco de aborto, perda fetal, prematuridade e baixo peso ao nascer (BPN).
(12,49)

| Tabela 2.2. Complicações fetais e maternas possíveis em gestantes com LES |
|---|
| <ul style="list-style-type: none"> ➤ Aborto espontâneo ➤ BPN ➤ Cesariana ➤ Deterioração da função renal ➤ Disfunção placentária ➤ DMG ➤ Exacerbação da doença ➤ Hemorragia pós-parto ➤ HTA ➤ ITU ➤ LEN ➤ Malformações fetais ➤ Mortalidade perinatal ➤ Morte materna ➤ Morte neonatal ➤ Nados-mortos ➤ Parto pré-termo ➤ Perda fetal ➤ PIG ➤ Pré-eclâmpsia/Eclâmpsia ➤ RCIU ➤ RPM ➤ Síndrome HELLP♦ ➤ TEV materno |
| <p>Legenda: BPN, Baixo peso ao nascer; DMG, Diabetes Mellitus Gestacional; HTA, Hipertensão arterial; ITU, Infecção trato urinário; LEN, Lupus eritematoso neonatal; PIG, pequenos para a idade gestacional; RCIU, Restrição crescimento uterino; RPM, Rutura prematura de membranas; TEV, Tromboembolismo Venoso.</p> <p>♦Hemólise, elevação das enzimas hepáticas e trombocitopenia.</p> |
| <p>Fonte de dados: Sun Ko et al.,⁽¹⁾ Borba et al.,⁽¹³⁾ Sammaritano,⁽¹⁴⁾ Schur et al.,^(15,32,43,44) Fernando et al.,⁽²⁴⁾ Echeverri et al.,⁽²⁵⁾ Jara et al.,^(37,62) Perricone et al.,⁽⁴⁰⁾ Clowse et al.,⁽⁴¹⁾ Chakravarty et al.,⁽⁴²⁾ Kaufman et al.,⁽⁴⁵⁾ Cavallasca et al.,⁽⁴⁹⁾ Keeling et al.,⁽⁵⁰⁾ Altay et al.⁽⁶³⁾ e Imbasciati et al.⁽⁶⁴⁾</p> |

| Tabela 2.3. Fatores de mau prognóstico nas grávidas com LES |
|---|
| <ul style="list-style-type: none"> • Idade (>40 anos) • Elevado dano irreversível (SNC) • HTP (>50 mmHg) • DPR± • IC • Envolvimento renal: <ul style="list-style-type: none"> - IRC (Creatinina > 2.8 mg/dL) - NL • Antecedentes de Pré-Eclâmpsia ou Síndrome HELLP • AVC (nos 6 meses prévios) • Exacerbação de LES (nos 6 meses prévios) • HTA • Positividade de anticorpos aFL/SAF • Positividade de anticorpos Anti-SSA/Ro e/ou Anti-SSB/La • Toma de elevadas doses de corticóides • LES ativo • Hipocomplementémia • Trombocitopenia • Antecedentes de aborto/morte fetal • Gestação Múltipla |
| <p>Legenda: aFL, antifosfolipídicos; AVC, acidente vascular cerebral; CVF, capacidade vital funcional; DPR, Doença pulmonar restritiva; HTA, hipertensão arterial; HTP, Hipertensão pulmonar; IC, Insuficiência cardíaca; IRC, Insuficiência renal crónica; NL, Nefrite Lúpica; SAF, Síndrome antifosfolipídico.</p> <p>±(CVF <1L)</p> |
| <p>Adaptado de Santos et al. ⁽⁵⁾</p> <p>Outras fontes de dados: Sammaritano ⁽¹⁴⁾, Jara et al., ⁽³⁷⁾ Perricone et al., ⁽⁴⁰⁾ Clowse et al., ⁽⁴¹⁾ Chakravarty et al., ⁽⁴²⁾ Schur et al., ⁽⁴³⁾ Keeling et al., ⁽⁵⁰⁾ Antunes et al., ⁽⁵¹⁾ Liu et al., ⁽⁵⁴⁾ Imbasciati et al. ⁽⁶⁴⁾ e Lockwood et al. ⁽⁶⁵⁾</p> |

2.3.1. Parto pré-termo, Restrição do crescimento intrauterino (RCIU), BPN e recém-nascidos pequenos para a idade gestacional (PIG)

Mulheres com LES apresentam um risco aumentado de parto pré-termo, ^(41,44,45,62,64) entre as 21-37 semanas de gestação, ⁽⁴⁹⁾ sendo esta complicação considerada, por alguns autores, como a mais frequente das grávidas com LES. ^(23,49) Coortes de centros terciários descrevem uma incidência de 20-54%. ⁽⁴¹⁾ Comparando com gestantes sem doença, o risco atual parece ser 3-6 vezes superior. ^(41,43) Quanto à incidência estimada de recém-nascidos PIG, esta varia entre 9.4-35% nas gestantes com LES. ⁽⁴¹⁾

Na generalidade, parecem ser fatores associados a parto pré-termo, RCIU (percentil inferior a 10% para a idade gestacional) e BPN (peso inferior a 2.500 g ao nascer), a dose de glucocorticóides (doses superiores a 10 mg/dia de prednisolona), ^(42-44,49) positividade de anticorpos aFL ^(43,44,65) e ocorrência durante a gravidez de complicações renais, ^(43,44) hipocomplementémia associada a LES ativo, ^(41,64) pré-eclâmpsia, ^(23,42-44) insuficiência placentária ⁽²³⁾ exacerbações severas ^(23,42,43,49) e/ou rutura prematura de membranas (RPM), ^(23,43,44) sendo esta última, a principal causa de parto pré-termo em grávidas com LES. ^(41,42) Numa revisão de dados do HLPC, o aumento da atividade clínica e serológica da doença foram os principais preditores desta complicação. ⁽²³⁾ A literatura também acrescenta como fatores predisponentes de parto pré-termo o uso de anti-hipertensores ^(41,42) e uma atividade pré-concepcional aumentada da doença. ^(41,54,66) Na coorte do HLPC descreve-se uma incidência de 66% versus 32%, nas grávidas com LES ativo e não ativo pré-concepcional, respetivamente. ⁽⁴¹⁾ Está provado que uma gestão cuidadosa do LES durante a gravidez pode ajudar a minimizar o risco de parto pré-termo. ^(41,44)

Apesar da maioria dos partos pré-termo ocorrer espontaneamente ⁽⁴¹⁾ estes deverão ser induzidos na presença de complicações hipertensivas, ⁽⁴²⁾ RCIU, ⁽⁴²⁾ oligoâmnio, ⁽⁴²⁾ RPM, ^(41,42) crescimento discordante de gémeos ⁽⁴²⁾ e exacerbações severas. ⁽⁴²⁾

2.3.2. Perda fetal

O risco de perda fetal nas grávidas com LES é maior do que nas grávidas sem doença, variando a incidência desta complicação entre 20-50%. ^(41,43) No entanto, atualmente, os estudos têm vindo a demonstrar uma diminuição destas taxas. ^(3,43)

São fatores de risco associados a perda fetal: a ocorrência de exacerbação, ^(41,43,44,50,54,64,67,68) SAF, ^(18,41,50) positividade para anticorpo aFL, ^(14,32,43,44,50,64) NL, ^(43,44,49,64,68) hipocomplementémia, ^(43,44,64) HPrL, ⁽⁶²⁾ valor aumentado de anti-dsDNA⁶, ^(43,44) proteinúria, ^(41,49,50) trombocitopenia ^(41,43,44,54) e HTA. ^(41,43,44,50,64,68) Quanto mais precocemente ocorrer uma exacerbação no decurso da gravidez, maior será o risco de perda fetal. ⁽⁴¹⁾ Clowse et al. ⁽⁴¹⁾ descreveram uma taxa de perda fetal de 75%, 14% e 5%, nas grávidas com exacerbações do LES, LES inativo e sem LES, respetivamente. Hipocomplementémia ou valores elevados de anticorpo anti-dsDNA, associados a doença ativa na gravidez, aumentam o risco de perda fetal em 3-5 e 4-6 vezes, respetivamente. ⁽⁴¹⁾

Também a existência de insuficiência renal na mãe parece ser um fator de risco, reportado em vários artigos. ⁽⁵⁶⁾ Hayslett e Lynn ⁽⁵⁶⁾ reportaram uma taxa de perda fetal de 50% em 10 grávidas com LES, que apresentavam um valor de creatinina plasmática superior a

⁶Por reação cruzada do anticorpo com a laminina (molécula essencial para a implantação da placenta). ⁽⁴³⁾

1.5 mg/dL. Em 14 grávidas com LES e insuficiência renal, Fine et al. ⁽⁵⁶⁾ reportaram uma perda fetal de 36%.

2.3.3. Pré-eclâmpsia

A pré-eclâmpsia surge a partir das 20-24 semanas, ^(41,44,64) e caracteriza-se por um aumento da TA⁷ da mãe, proteinúria, hiperuricemia e alterações enzimáticas hepáticas. ^(41,43) Os níveis de complemento podem estar normais ou aumentados. ⁽⁴³⁾ Nas tabelas B, C e D descrevem-se características diagnósticas e os estadios da pré-eclâmpsia. Esta pode evoluir para eclâmpsia sempre que se documentem convulsões típicas de Grande Mal. ^(41,49,62,69)

Atualmente, a incidência de pré-eclâmpsia varia entre 13-53% nas diferentes coortes. ^(41,43,44) Num estudo que incluiu 72 gestantes com LES, entre 1986-2004, esta complicação ocorreu em 11% das doentes. ⁽⁴⁹⁾

São fatores de risco associados a pré-eclâmpsia: diagnóstico de LES na gravidez, ⁽⁴²⁾ primeira gravidez, ⁽⁴¹⁾ trombocitopenia pré-existente, ^(42,43) antecedentes de pré-eclâmpsia, ^(41-44,70) positividade para anticorpos aFL, ^(4,41-44,70) anti-dsDNA ⁽⁴¹⁾ e/ou anti-RNP, ⁽⁴¹⁾ hipocomplementémia, ⁽⁴¹⁾ obesidade, ⁽⁴¹⁾ Diabetes Mellitus (DM), ^(43,44) HTA ^(4,41,42,71) e/ou LES ativo no momento da concepção. ⁽⁴¹⁾ Morte, AVC (maternos) e nascimento pré-termo, são potenciais consequências do aparecimento desta complicação. ⁽⁴¹⁾

A realização de um parto urgente, com libertação da placenta, é a sua única possibilidade de cura. ^(23,41,44)

2.3.4. Doença Renal e Nefrite Lúpica (NL)

A NL pode ser difícil de diagnosticar no decurso da gravidez. ^(37,38,64) O seu diagnóstico implica a presença de valores aumentados de anti-dsDNA, ⁽⁴⁴⁾ eritrócitos, glóbulos brancos e/ou cilindros celulares no sedimento urinário (sedimento ativo) ^(14,23,43,44) e proteinúria. ^(14,23,41,43,64) Também é frequente a ocorrência de hipocomplementémia. ^(23,44,64) Petri ⁽²³⁾ adverte que, mínimas alterações no sedimento urinário podem sugerir NL, pelo que, se forem detetadas antes do terceiro trimestre da gravidez, deverá ser realizada uma biópsia renal. ^(23,25) Contudo, a biópsia renal apenas se recomenda até às 32 semanas de gravidez, e apenas em gestantes com valores de coagulação normais e TA bem controlada. ⁽⁷²⁾

O risco de NL é maior em grávidas com alterações da função renal, se tiverem HTA pré-existente, ^(37,43,44,50,64,72,73) azotemia, ^(43,44,50,72,73) proteinúria ^(37,43,44,50,64,73) e/ou níveis basais de creatinina sérica elevados (>1.5 mg/dL). ^(37,64,72)

⁷Fisiologicamente, a TA tende a diminuir nos dois primeiros trimestres da gestação. De qualquer modo, na gravidez, a TA deve manter-se abaixo de 140/90 mmHg para proteção da mãe e do feto. ⁽²³⁾

Nas grávidas com LES e envolvimento renal está aumentado o risco de perda fetal, ^(37,41,64,74) pré-eclâmpsia, ^(37,38,41,64) exacerbação de LES, ⁽⁴¹⁾ nados-mortos, ⁽⁶⁴⁾ recém-nascidos PIG, ⁽⁶⁴⁾ prematuridade ⁽⁴¹⁾ mortes fetais e neonatais, ⁽⁶⁴⁾ Insuficiência Renal aguda (IRA), ^(34,64) RCIU, ^(37,64) parto prematuro ^(37,64) e morte materna. ⁽⁶⁴⁾ Em contrapartida, mulheres com LES e NL, mesmo quando grave, podem ter uma gravidez bem-sucedida, ^(41,63,64) sobretudo se a paciente apresentar doença inativa pré-concepcional, ⁽⁶⁴⁾ proteinúria baixa e uma taxa de filtração glomerular (TFG) superior a 50-60% do normal. ⁽¹⁴⁾

O tratamento de uma exacerbação renal do LES, no decurso da gravidez, pode ter que ser adiado por alguns dias/semanas, até à indução do parto. ⁽²³⁾ Contudo, o adiamento do tratamento poderá ter consequências severas para a mãe e para o feto. ^(23,64) Mulheres que interrompam o tratamento específico para NL, por terem engravidado, deverão ser monitorizadas com particular atenção. ⁽⁶⁴⁾

2.3.5. Exacerbação Renal do LES versus Pré-eclâmpsia

Na prática, pode ser difícil distinguir uma exacerbação de LES com envolvimento renal de pré-eclâmpsia. ⁽³⁸⁾ Estas complicações podem mesmo ocorrer simultaneamente, ^(14,23,25,37,41-43,50,64) mas o seu tratamento é diferente. ⁽⁴¹⁾ A tabela 2.4 apresenta um conjunto de parâmetros clínicos que ajudam nessa diferenciação⁸.

| Tabela 2.4. Critérios de diferenciação entre pré-eclâmpsia e exacerbação renal do LES | | |
|---|-----------------------------|--|
| Testes | Resultados na Pré-eclâmpsia | Resultados na Exacerbação renal do LES |
| HTA | Sim | Sim |
| Proteinúria | Sim | Sim |
| Trombocitopenia | Sim | Sim |
| Creatinina | Aumentado | Aumentado |
| Função hepática | Normal/Aumentada | Normal |
| Anticorpo anti-dsDNA | Não aumentado | Aumentado |
| C3, C4 | Normal/Aumentado | Baixo |
| Urina | Proteínas | Proteínas, sangue e cilindros |
| Edema MMII | Sim | Sim |
| Legenda: C3, C4: frações do complemento; MMII, membros inferiores; anti-dsDNA, DNA de cadeia dupla. | | |
| Adaptado de Mackillop et al. ⁽³⁷⁾ | | |
| Outras fontes de dados: Clowse et al. ⁽⁴¹⁾ | | |

2.3.6. Lupus Eritematoso Neonatal (LEN)

O LEN surge em 1-2% ^(12,42,44,75-77) dos recém-nascidos de mães com anticorpos anti-SSA/Ro e/ou anti-SSB/La ou anti-U1-RNP, ^(4,49,50,75-78) permanecendo desconhecido o mecanismo patogénico da doença. ^(14,44,75) Por sua vez estas mães podem não ter DAI

⁸Salienta-se que, certos critérios como trombocitopenia, níveis séricos elevados de enzimas hepáticas e ácido úrico, assim como a excreção urinária de cálcio diminuída, são mais frequentes na Pré-eclâmpsia do que na NL. ⁽⁴³⁾

diagnosticada, nem sintomas no momento da gravidez, ^(43,44,75,76) mas acabam por desenvolver a doença durante a gestação ou após o parto (50%). ^(43,75,76) São manifestações de LEN: bloqueio cardíaco congénito (BCC), rash cutâneo típico ^(4,14,37,43,44,49,50,75) (10% destes recém-nascidos desenvolvem estas duas manifestações), ⁽⁷⁶⁾ manifestações neurológicas, hepatobiliares (elevação das transaminases, ^(14,75,76) hepatoesplenomegália, ⁽⁷⁵⁾ colestase, ⁽⁷⁵⁾ hepatite ⁽⁷⁵⁾ ou hematológicas (anemia, neutropenia e/ou trombocitopenia ^(14,49,50,75,76)). ^(4,75-77) A manutenção da hidroxicloroquina (HCQ) durante a gravidez parece reduzir a incidência do distúrbio. ^(75,79) Buyon et al. ⁽⁷⁵⁾ enumeraram como possíveis fatores genéticos relacionados: a presença de alelos HLA DQB1*02 e HLA DRB1*03, um polimorfismo na região promotora do gene fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) no recém-nascido e presença de anticorpos anti-U1RNP (em mães não positivas para anti-SSA/Ro ou anti-SSB/La).

O envolvimento cutâneo é a manifestação mais comum da doença. ^(37,78) O rash cutâneo é, habitualmente, autolimitado e localiza-se na face ou em qualquer outra parte do corpo. ^(43,75) É eritematoso, papular, fotossensível e não deixa cicatriz. ^(43,75) Podem surgir lesões anulares ou máculas arqueadas, com leve atrofia central e margem ativa aumentada, ⁽⁷⁵⁾ localizadas primariamente no couro cabeludo e/ou região periorbital. ^(44,75-77) Pode ocorrer desde o nascimento até aos 4 meses de vida, e após exposição a radiação ultravioleta. ⁽⁷⁵⁾ À medida que os anticorpos desaparecem da corrente sanguínea do bebé, ^(75,78) também a erupção diminui. ^(14,44,75) Pode estar, ou não, associado ao BCC. ⁽⁷⁵⁾

Aproximadamente 80-95% ^(43,75,77) de todos os BCC diagnosticados *in útero* ou no período neonatal têm como causa o LEN, associado sobretudo a anti-SSA/Ro materno. ^(43,75) As manifestações cardíacas surgem entre as 16-24 semanas de gestação, ^(14,37,76-78,80) sendo este o período mais vulnerável da gravidez, pois, em 7 dias, poderá haver evolução de um ritmo sinusal normal para um bloqueio auriculoventricular total congénito (BAVTC). ⁽⁷⁵⁾ Este ocorre em 60-90% ⁽⁴³⁾ dos fetos/recém-nascidos com LEN e constitui a complicação mais severa, ^(14,49,75) rara ^(14,75) e a única irreversível ^(14,80) da doença, ^(37,43) podendo causar morte fetal. ^(14,37,78) À maioria dos recém-nascidos com BCC, deve ser colocado um pacemaker, ^(14,75,76) daí a deteção precoce desta situação ser fundamental. Buyon et al. ⁽⁷⁵⁾ recomendam a execução de ECG a todos os recém-nascidos, cuja mãe é positiva para anti-SSA/Ro e/ou anti-SSB/La para deteção de BCC de 1º grau.

As crianças que desenvolvem LEN poderão ter um maior risco de desenvolvimento posterior de DAI. ⁽⁷⁵⁻⁷⁷⁾ Numa coorte de 49 crianças com LEN, 12% desenvolveram DAI, contudo, nenhuma desenvolveu LES⁹. ⁽⁷⁵⁾

⁹Foram seguidas até aos 8 anos de idade.

Capítulo 3

Aconselhamento pré-natal

Por tudo o que já foi referido, o aconselhamento pré-natal é fundamental nas doentes com LES. (2,6,14,23,41,43-51,53,55,57,61)

3.1. Contraceção

Nas mulheres com LES o método contraceptivo deve ajustar-se às particularidades da doença e deve também ter em conta o custo, efetividade, efeitos colaterais, proteção contra DST, frequência de uso e reversibilidade do efeito, procurando que também seja aceite pelo parceiro sexual. (81,82)

3.1.1. Contraceção Oral (CO): Contraceção Oral Combinada (COC) e Pílulas à base de progestinas (minipílulas)

No que toca ao aparecimento de doença, os dados existentes são muito controversos. Não está provado que a COC contribua para o aparecimento de LES. (32) No Nurses Health Study (NHS) I verificou-se um risco de incidência de LES, associado ao uso de COC¹⁰, de 1.5-2.1, com efeito dose-resposta. (15,61) No NHSII, o risco de LES esteve associado ao uso de estrogénios exógenos, mantendo-se elevado por pelo menos 10 anos após a cessação, embora sem efeito dose-resposta. (7) Estudos mais recentes relatam um risco de 50% de desenvolvimento de LES em mulheres utilizadoras de COC. (43) Em face do exposto, dever-se-á evitar a prescrição de COC em mulheres com história familiar de LES, positividade de ANA e deficiência de complemento. (32)

Também no que toca às exacerbações da doença, os dados mantêm-se controversos. (6,7) Num estudo de Petri et al. (61) verificou-se uma fraca associação (RR=1.3) entre uso corrente ou passado de COC e exacerbações do LES. Em mulheres com LES, sem antecedentes de trombose ou títulos moderados a elevados de anticorpos aFL, que tomaram pílulas combinadas trifásicas, as taxas de exacerbações graves também não foram significativamente diferentes daquelas às quais se administrou o placebo (RR de 0.087 e 0.084, respetivamente). (32) Mas, recentemente, Petri e Robinson (61,83) defendem que a COC não aumenta o risco de exacerbações, em doentes com LES quiescente ou estabilizado. Apesar de alguns estudos apoiarem esta ideia, (7,32,84) outros demonstram um risco aumentado, (6,7,32,61) mesmo na doença estabilizada. (23,28,85) O ensaio clínico CO-SELENA que envolveu 183 mulheres com LES,

¹⁰Pílulas à base de estrogénios e progestagénios.

inativo (76%) ou ativo-estável (24%), não revelou um risco significativamente maior de exacerbação da doença, apresentando taxas de 7.7% e 7.6%, após administração de pílulas combinadas trifásicas (com 35µg etinilestradiol e 0.5-1 mg noretindrona) ou placebo, respetivamente. ⁽⁶¹⁾ Embora estudos recentes, bem delineados, considerem as pílulas com baixas doses de estrogénios (doses ≤ 35 µg de etinilestradiol) seguras para a maioria das doentes com LES, ^(13,14,44) sobretudo para as pacientes com um LES inativo, estável, ou com atividade leve a moderada e bem-controlada, com baixo risco de trombose e sem positividade para anticorpos aFL, ^(14,32,43,61) nas doentes com LES é mais segura outra alternativa de contraceção, que seja também ela eficaz. ^(6,12) Não estão disponíveis dados conclusivos acerca da segurança da COC no LES moderado, grave e ativo. ⁽³²⁾ Contudo, na doença ativa, vários autores consideram os seus benefícios superiores aos potenciais riscos de desenvolvimento de uma gravidez. ^(23,28,53,61) Nas doentes com NL, o risco de exacerbação renal parece ser maior com o uso de COC. ^(32,61) Jungus et al. ⁽⁶¹⁾ reportaram taxas de exacerbação de 35% e 0%, em doentes com LES associado a NL, às quais foram administradas COC e minipílulas, respetivamente.

O risco de trombose está aumentado nas mulheres que tomam CO. Por isso, a preocupação relativa à sua administração em doentes com LES é ainda maior, já que a própria doença, aumenta esse risco, ⁽⁶⁾ que, por sua vez, é ainda mais elevado, quando coexiste uma associação de LES e SAF secundário. ^(13,18,23,28,32,44,85) A Tabela 3.1 cita algumas contra-indicações ao uso de CO. A OMS desencoraja mesmo o uso de CO, ou qualquer tipo de contraceção hormonal, em mulheres com episódio prévio de Tromboembolismo Venoso (TEV) ou Trombofilia subjacente. ⁽⁸⁵⁾ A presença de um ou mais ⁽⁴⁴⁾ dos antecedentes pessoais citados na Tabela 3.2 é contra-indicação para o uso de estrogénios exógenos. ^(2,13,14,23,32,44,85,86) As duas principais preocupações associadas à utilização de formulações mesmo com baixas doses de estrogénios são a ocorrência de exacerbações da doença e de trombose arterial ou venosa. ^(6,14)

Ainda assim, nas mulheres com LES, da utilização de COC crescem benefícios na gestão da endometriose, ^(23,61) menstruações irregulares, ⁽⁶¹⁾ menorragias, ⁽²³⁾ metrorragias ⁽⁶¹⁾ e quistos ováricos, ^(23,61) além da prevenção da osteoporose. ^(23,61)

| Tabela 3.1. CO: contraindicações |
|---|
| <ul style="list-style-type: none"> ➤ LES associado a: <ul style="list-style-type: none"> - SAF - Antecedentes trombóticos - DAC - Doença cerebrovascular ➤ HTA não-controlada ➤ Enxaquecas ♦ ➤ Fumadoras com idade ≥ 35 anos |
| <p>Legenda: CO, Contraceção Oral; DAC, doença arterial coronária; HTA, Hipertensão arterial; LES, Lupus Eritematoso Sistémico; SAF, Síndrome antifosfolipídico. ♦ Com sintomas neurológicos focais.</p> |
| <p>Fonte de dados: Borba et al., ⁽¹³⁾ Petri et al., ⁽²³⁾ Schur et al. ^(32,44) e Martin et al. ⁽⁸⁵⁾</p> |

| Tabela 3.2. COC: contraindicações |
|--|
| <ul style="list-style-type: none"> ➤ Enxaquecas ➤ Fenómeno de Raynaud ➤ Antecedentes Pessoais de Trombose/TE/Tromboflebite ➤ Tabagismo ➤ HTA ➤ Positividade para anticorpos aFL ➤ Síndrome Nefrótico ➤ Doença Renal ➤ LES Ativo |
| <p>Legenda: COC, Contraceção Oral Combinada; HTA, hipertensão arterial; LES, Lupus Eritematoso Sistémico; TE, Tromboembolismo.</p> |
| <p>Fonte de dados: Borba et al., ⁽¹³⁾ Sammaritano, ⁽¹⁴⁾ Petri et al., ⁽²³⁾ Schur et al. ^(32,44) e Martin et al. ⁽³⁴⁾</p> |

As minipílulas (com progestinas em baixas doses) são ligeiramente menos efetivas que a COC, ^(6,14) a sua maior efetividade consegue-se com a administração diária, sempre à mesma hora¹¹, ^(14,81) e relaciona-se com a dose. ⁽⁶⁾ Costenbadar et al. ⁽³⁷⁾ mencionam o seu possível efeito protetor no desenvolvimento de LES. Diversos estudos com as minipílulas não demonstravam aumento do risco de exacerbação do LES ⁽³²⁾; atualmente verifica-se um menor risco em mulheres às quais são administradas. ^(6,13) Habitualmente, as minipílulas são descontinuadas pelos efeitos colaterais que provocam ^(6,32): sensibilidade mamária, ⁽¹⁴⁾ amenorreia ^(6,14,23) e alterações de humor. ⁽¹⁴⁾ Minipílulas em doses elevadas podem também

¹¹Um atraso superior a 3 horas na toma aumenta ligeiramente a taxa de insucesso. ⁽⁸¹⁾

causar sintomas de privação estrogénica sintomática, caracterizada por perda de libido, secura vaginal, astenia e sangramento anormal. ⁽⁶⁾

A maioria dos estudos apoia que o risco de trombose com a administração de minipílulas em baixas doses é menor, ou até mesmo nulo, relativamente à COC. ⁽⁶⁾ Embora permaneça controverso, estudos provam que o risco de Tromboembolismo (TE) é maior com o uso de contraceptivos orais de Desogestrel ou Gestadona (progestinas de terceira geração), em comparação com as progestinas de segunda geração (exemplo: Levonorgestrel). ⁽⁸⁵⁾ Os derivados de Noretisterona, eficazes em doses de 10 mg/dia, têm maior risco de produzir eventos trombóticos, e, por isso, mulheres com LES e elevado risco de TEV associado, não devem usá-los, pelo risco vascular e metabólico associado. ⁽⁶⁾ O acetato de ciproterona (ACP) e o acetato de clormadinona (ACM) são duas progestinas¹², que não produzem alterações do perfil lipídico, parâmetros hemostáticos ou metabolismo da glicose. ⁽⁶⁾

As minipílulas são uma alternativa excelente, bem-tolerada e largamente utilizada pelas doentes com LES. ^(6,12) Chabbert-Buffet et al. ⁽⁶⁾ concluíram recentemente que, em doentes com positividade para anticorpos aFL e sob uso de anticoagulantes, pílulas de ACP e ACM podem ser boas alternativas para COC. ⁽⁶⁾

3.1.2. Acetato de Medroxiprogesterona (DMPA)

O contraceptivo injetável de progestina DMPA é um método efetivo e conveniente, ^(14,81) com taxas de insucesso inferiores a 1%. ⁽⁸¹⁾ Está aconselhado nas mulheres com menor grau de adesão aos métodos contraceptivos, sendo administrado por via intramuscular, trimestralmente. ⁽⁶⁾

São possíveis efeitos indesejáveis¹³ o sangramento vaginal ou coágulos de sangramento irregular e prolongado, ⁽⁸¹⁾ sobretudo nos 3-6 meses iniciais e amenorreia (relatada em mais de 50% dos casos) após um ano de uso. ⁽⁸¹⁾ É expectável que, com a sua suspensão, os ciclos regressem aproximadamente em 6 meses. ⁽⁸¹⁾

Nas mulheres com LES a sua utilização a longo prazo está desaconselhada, ⁽¹⁴⁾ já que a FDA descreve uma duplicação no risco de osteoporose, após 2 anos de uso, particularmente nas mulheres com uso concomitante de corticóides. ^(14,23)

3.1.3. Implantes de Progestina

Trata-se de um implante, inserido na parte interna do braço, ^(81,82) cuja eficácia se inicia em 24 horas, ^(81,82) e se prolonga acima de 3 anos. ⁽⁸²⁾ Como efeitos colaterais, apenas está relatado um sangramento irregular. ^(81,82) Segundo Chabbert-Buffet et al. ⁽⁶⁾ esta é uma

¹²ACP e ACM são progestinas e agentes anti-gonadotrópicos.

¹³Em modelos murinos, o DMPA não demonstrou produzir efeitos adversos no LES. ⁽²³⁾

alternativa segura nas mulheres com LES, pois parece ter a mesma tolerância vascular que as progestinas orais.

3.1.4. Dispositivo intrauterino (DIU)

Este é um bom método em mulheres que não querem, ou não podem tomar estrogénios. ⁽⁸²⁾ A maioria dos estudos não relata maiores taxas de exacerbação do LES. ⁽³²⁾ Todavia, Petri ⁽²³⁾ relatou um caso recente de exacerbação após a sua colocação, que remitiu apenas quando retirado.

O DIU de cobre (dispositivo não hormonal) tem uma eficácia prolongada. ^(14,81,82) Ao longo do primeiro ano de uso, a taxa de gravidez é inferior a 1%. ⁽⁸²⁾ Relatam-se casos de cataménios prolongados e dolorosos ^(14,81,82) e o seu uso em doentes com LES tem sido contestado pelo risco elevado de infeção, imediatamente após a sua inserção. ⁽⁶⁾

O DIU de Levonorgestrel tem eficácia por mais de 5 anos. ^(14,81,82) Reduz o sangramento e a dismenorrea ^(2,14,28,81,82) e parece estar associado a menor risco de infeção e osteoporose. ^(6,14) Pode causar amenorreia reversível. ^(81,82) Constituem, uma boa escolha nas mulheres com LES que tomam Varfarina ou outros anticoagulantes. ⁽¹⁴⁾

Embora no presente a maioria dos especialistas defenda que os DIU disponíveis não conferem risco aumentado de infeção (tubária e/ou uterina), infertilidade e gravidez ectópica, ^(53,81,82,86) no que toca ao risco de infeção, Duarte et al. ⁽³²⁾ enfatizam esta possibilidade, ⁽²⁸⁾ devido a casos reportados na literatura. ⁽³²⁾ Parece ser, para alguns especialistas, ^(14,44) a escolha anticoncepcional mais segura e eficaz na maioria das mulheres com LES, mas as candidatas apropriadas são as mulheres com LES, com um só parceiro sexual ⁽⁸²⁾ e às quais se administram baixas doses de corticóides.

3.1.5. Pílula do dia seguinte

A pílula do dia seguinte é usada para prevenir a gravidez quando tomada até cinco dias após uma relação sexual. ⁽⁸¹⁾ A sua eficácia diminui muito 72 horas após a relação sexual. ⁽⁴⁵⁾

3.1.6. Outros métodos

O preservativo, diafragma e o anel vaginal são métodos de barreira, ⁽⁸¹⁾ seguros para todas as doentes com LES, ⁽¹⁴⁾ que conferem proteção contra as DST. ⁽¹⁴⁾ Todavia, todos eles apresentam menor efetividade que o DIU ou a CO. ^(14,81)

A esterilização pode constituir uma opção na mulher com LES que não quer ou não pode voltar a engravidar.

Assim, conclui-se que o DIU, ⁽⁸²⁾ os progestagénios em microdosagem, ^(13,44) os métodos de barreira, ⁽¹³⁾ ou uma associação dos dois últimos, ⁽¹³⁾ são o método anticoncepcional preferencial nas mulheres com LES.

3.2. Planeamento da gravidez

O planeamento da gravidez numa doente com LES deve ter em conta vários critérios por forma a garantir que ocorra no momento desejado e que tenha um bom desenrolar. Assim, o desejo de engravidar deverá ser discutido com o reumatologista e o obstetra, ^(43,44,64) que serão também responsáveis pela monitorização da atividade da doença e dos marcadores de bem-estar fetal. ^(1,24,37,51,52,64,69)

É de consenso geral que, uma doente com LES ativo nos seis meses anteriores à concepção e/ou na vigência de NL, terá maior risco de complicações na gravidez. ^(3,6,13,41,43,44,51,56) Por isso, recomenda-se um adiamento da gravidez até um período de quiescência pré-concepcional do LES e/ou NL, ⁽²⁾ de pelo menos seis meses. ^(3,4,14,37,38,41,43,44,50,56,64) Inclusivamente, antes da concepção, a NL deverá ser agressivamente tratada, até obtenção de um nível mínimo de proteinúria, ⁽⁶⁴⁾ tornando mais provável a obtenção de melhores resultados ^(14,41,43,44,50,56) e de menores taxas de exacerbação da doença. ^(14,41,50,56)

3.3. Segurança dos fármacos na gravidez

Os objetivos do tratamento das doentes com LES passam pela manutenção da inatividade da doença e prevenção de dano orgânico. ⁽⁴⁰⁾ De modo geral, dever-se-á manter o tratamento de base durante e após a gravidez. ⁽⁵⁸⁾ Contudo, as opções de tratamento na grávida são limitadas, ⁽⁵⁸⁾ e devem evitar-se todos os medicamentos que condicionem risco de dano fetal, nomeadamente imunossupressores e/ou agentes alquilantes, devendo essa evicção incluir o período de concepção.

Dos fármacos usados no tratamento do LES alguns podem causar infertilidade ^(50,57) e outros atravessam a placenta causando dano fetal (Tabela E). ^(43,44,50,57) O uso de fármacos na gravidez está categorizado pela FDA conforme se indica na Tabela 3.3 e anexo F.

| Tabela 3.3. Categorias dos fármacos a usar na gravidez segundo a FDA | |
|---|---|
| Categoria FDA | Fármacos |
| B | AINES, ISCOX-2, Aspirina, Glucocorticóides, Sulfasalazina |
| C | HCQ, CSA, MMF, IG IV, Rituximab , Abatacept |
| D | Aspirina (3º trimestre), AINES (3º trimestre), Sulfasalazina (próximo do parto), AZA, CYC |
| X | MTX |
| Legenda: AINES, anti-inflamatórios não-esteróides; AZA, azatioprina; CSA, ciclosporina A; CYC, ciclofosfamida; FDA, Food and Drug Administration; HCQ, hidroxicloroquina; IG IV, Imunoglobulina intravenosa; ISCOX2, inibidores seletivos da COX-2; LEF, Leflunomida; MMF, micofenolato mofetil; MTX, Metotrexato; TNF- α , Inibidores do fator de necrose tumoral alfa. | |
| Adaptado de Hochberg et al. ⁽⁸⁷⁾ Outras fontes: Keeling et al., ⁽⁵⁰⁾ Falcão et al. ⁽⁵²⁾ e Bermans et al. ⁽⁵⁹⁾ | |

3.3.1. AINES, Aspirina e Inibidores de ciclooxigenase-2 (ISCOX-2)

Os AINES têm efeito analgésico, antipirético e anti-inflamatório.^(52,59) Constituem a primeira opção no tratamento da artrite.⁽⁸⁷⁾ A sua relativa segurança é dependente de fatores como a dose, o período de utilização e a classe específica.⁽⁵⁹⁾

A exposição in útero aos AINES e ISCOX2¹⁴, particularmente no período ovulatório do ciclo menstrual no qual a mulher pretende engravidar, parece estar associada a maior risco relativo de aborto¹⁵.^(41,43,44,57,59,87)

Os AINES podem ser administrados nos dois primeiros trimestres da gravidez,^(59,87) se a grávida tiver uma função renal normal.^(50,52) Estudos em humanos demonstram que, embora não sejam teratogénicos, os AINES administrados no terceiro trimestre podem causar Encerramento Prematuro do Canal Arterial (EPCA),^(23,37,41,50,57,59,87) Hipertensão Pulmonar fetal,⁽⁵²⁾ aumento do risco de hemorragia fetal no período peri-parto,⁽⁵²⁾ oligoâmnios⁽⁵²⁾ e inibição das contrações uterinas.⁽⁵²⁾ Durante o tratamento com Indometacina, verificou-se maior incidência de EPCA, sendo de 0% (quando usado abaixo das 27 semanas), 41% (entre as 27-30 semanas) e de 61% (entre as 31-34 semanas).⁽⁵⁷⁾ Assim, dever-se-ão suspender os AINES, sempre que possível, no início do terceiro trimestre.^(41,52,59,87)

Embora existam poucas evidências acerca da utilização dos ISCOX-2 na gravidez,^(52,87) Keeling et al.⁽⁵⁰⁾ não aconselham o seu uso neste período, por possibilidade de efeitos cardiovasculares e renais fetais.

¹⁴Estudos com ISCOX2, em animais, demonstraram uma interferência com a implantação do ovo.⁽⁸⁷⁾

¹⁵Os AINES, usados neste período, parecem inibir a rutura do folículo luteínico e, conseqüentemente, a implantação do embrião.^(43,44,57,59)

Diversos estudos defendem que baixas doses de Aspirina (50-100 mg/dia) não interferem com a implantação do embrião, agregação plaquetar fetal, função renal ou fluxo sanguíneo no *ductus arteriosus*.^(43,44,52,59) Nas doentes portadoras de LES e SAF,^(37,43,57,59,65) ou com anticorpos aFL positivos isolados,^(13,37,57) está aconselhado o seu uso em baixas doses.^(13,43,57,65) Lockwood et al.⁽⁶⁵⁾ aconselham a sua interrupção a partir das 36 semanas de gestação e idealmente 7-10 dias antes do parto. No entanto, as mulheres com antecedentes pessoais de eventos trombóticos apresentam mais vantagens com a sua continuação durante e após o parto.⁽⁶⁵⁾ Assim, não existe consenso quanto ao período de interrupção da aspirina em baixas doses, e é controversa a ideia de que deverá ser descontinuada antes do parto.⁽⁵⁷⁾

Por sua vez, Ostensen et al.⁽⁵⁷⁾ referem que alguns AINES, a Aspirina e os ISCOX-2 inibem o parto prematuro e que podem prolongar a gestação e o trabalho de parto, particularmente quando administrados no terceiro trimestre.^(41,57,59) Keeling et al.⁽⁵⁰⁾ advertem que o uso de AINES no período do parto pode aumentar o risco de sangramento neonatal.

Em suma, a Aspirina e AINES podem ser usados durante a gravidez, na menor dose possível. Assim, ponderando-se caso a caso, os AINES devem ser descontinuados no período de conceção e início do terceiro trimestre da gravidez.^(4,44,59,87)

3.3.2. Glucocorticóides

Habitualmente, o uso de glucocorticóides na gravidez restringe-se às mulheres que requerem imunossupressão, ou naquelas cujo tratamento com AINES não foi suficiente para controlar a sua sintomatologia.^(52,87)

No tratamento materno de exacerbações leves e moderadas a graves, recomendam-se a Prednisona/Prednisolona ou Metilprednisolona.^(23,37,41,44,50-52,55,57,88) Estes glucocorticóides só atravessam a placenta em pequenas concentrações¹⁶.^(23,37,41,43,44,50,52,57,59,87,89) Recomenda-se que sejam iniciados e mantidos na menor dose e duração necessárias para controlar a doença^(3,23,44,50,87) por forma a obviar todas as complicações (fetais e/ou maternas) associadas à sua administração.

Vários estudos de utilização de corticóides na gravidez revelam mesmo, nas doses convencionais (5-10 mg/dia), um pequeno aumento na incidência de fendas orofaciais¹⁷,^(37,41,43,44,50,57,87) RPM,^(37,43,44,50,52,57,59,87) hipoplasia adrenal,^(57,75) RCIU,^(37,43,44,57,59,75) prematuridade,⁽⁴¹⁾ oligoâmnios^(41,75) e recém-nascidos PIG.⁽⁸⁷⁾ O risco de desenvolvimento de fendas palatinas parece ser maior com a administração no primeiro trimestre^(52,87) e em doses superiores a 1-2 mg/Kg/dia,^(52,87) tendo-se identificado numa metanálise recente um risco

¹⁶A concentração fetal corresponde a 1/8-9 da concentração materna.^(52,87)

¹⁷Fendas palatinas e labiais.

relativo de 3,4. ⁽⁸⁷⁾ Mackillop et al. ⁽³⁷⁾ descreveram, num estudo prospetivo, que não ocorreu maior incidência de RCIU, stress ou comprometimento cognitivo posterior, no grupo de fetos expostos, em comparação com o grupo-controlo. Os recém-nascidos expostos, parecem não revelar um risco aumentado de imunossupressão no período imediatamente após o parto. ⁽⁵⁷⁾ Recomendam-se uma ponderação risco-benefício com o uso de doses superiores a 20 mg/dia, durante mais do que três semanas, pois parecem suprimir a função hipotálamo-hipófise-suprarrenal da mãe. ^(59,88)

As complicações expectáveis dos corticosteroides são idênticas às da não-grávida¹⁸. ^(37,44,50,52,57,59,61,62,75,87-89) Em caso de uso prolongado deverão sugerir-se: restrição da ingestão de sódio, ^(43,88) uso da menor dose necessária, ⁽⁸⁸⁾ instituição de programa de exercício físico regular, ^(43,57,88) dieta hipoglicémica e hipolipídica, ⁽⁸⁸⁾ ingestão de alimentos com potássio ⁽⁸⁸⁾ e suplementação com vitamina D e Cálcio. ^(43,52,57,88)

Para obter um controlo rápido das exacerbações, também pode ser considerado o uso de Metilprednisolona parentérica, ⁽²³⁾ evitando-se, assim, a manutenção de doses diárias muito elevadas de glucocorticóides. Contudo, a administração sistémica está associada a um maior risco de HTA, DMG e a uma taxa 2 vezes superior de incidência de fendas palatina e labial. ⁽⁴¹⁾

Os GC fluorados, Dexametasona e Betametasona, são drogas que alcançam o feto em elevadas concentrações. ^(41,43,50,52,57,59,87-89) Estão indicadas no tratamento perinatal, promovendo a maturidade pulmonar fetal, quando há necessidade de realizar um parto prematuro. A Betametasona deverá ser a primeira escolha. ^(41,52,57) Estudos em mulheres com risco aumentado de parto pré-termo demonstraram menores taxas de morte, hemorragia cerebral e Síndrome de dificuldade respiratória (SDR) nos recém-nascidos tratados com corticóides fluorados, por volta das 24-34 semanas. ⁽⁵⁷⁾

De acordo com a opinião mais recente de diversos especialistas, os glucocorticóides são seguros na gravidez, ^(23,37,43,50-53,57) estando recomendados sempre que possível, após o 1º trimestre. ⁽⁸⁷⁾ O uso de GC fluorados restringe-se ao tratamento particular de condições fetais¹⁹. ^(52,87)

3.3.3.HCQ

A HCQ²⁰ é o antimalárico de escolha em mulheres férteis portadoras de LES. ⁽⁵⁷⁾ Sabe-se que atravessa a placenta ^(23,52,59) e que tem uma semivida aproximada de 1-2 meses. ^(45,59,79,87) Tem sido administrada nas doses não superiores a 6.5 mg/Kg/dia, ⁽⁵²⁾ nas grávidas

¹⁸HTA, pré-eclâmpsia, edemas, doença péptica, hemorragia digestiva, infeção, osteoporose, osteopenia, osteonecrose, necrose avascular, Síndrome de Cushing, hipocalcémia, dislipidémia, hipocaliémia, retenção de sódio, Diabetes Mellitus Gestacional (DMG), resistência à insulina e inibição suprarrenal.

¹⁹Particularmente a imaturidade pulmonar.

²⁰4-aminoquinolona.

com LES, sem estar, aparentemente, associada a maiores taxas de malformações fetais²¹.
(41,45,50,52,59,79,87) Numa revisão de 21 crianças expostas *in utero* a HCQ, não se verificou desenvolvimento de retinopatia, oculotoxicidade ou ototoxicidade, pelo menos até aos 3 anos de idade. (79,87) Também nos estudos mais recentes, as taxas de perda fetal, nados-mortos e anormalidades congénitas, não foram significativamente diferentes entre os grupos que continuaram ou descontinuaram a terapêutica com HCQ. (45,57,62)

Por sua vez, a sua descontinuação provocou uma duplicação do risco de exacerbações da doença, entre os 6 meses e 3 anos seguintes. (45) A continuação de HCQ na gravidez associou-se ao uso de menores doses de glucocorticóides e imunossuppressores. (41,45,62) Numa série retrospectiva do Johns Hopkins Lupus Cohort, 257 grávidas foram divididas em grupos: mulheres que não tomaram HCQ na gravidez, as que continuaram a droga durante toda a gestação e aquelas que a descontinuaram no 1º trimestre ou nos 3 meses pré-concepcionais. As diferenças entre taxas de nados-mortos, perda fetal e anormalidades congénitas não foram significativas, contudo, as grávidas que descontinuaram a HCQ necessitaram de maiores doses de corticóides e as exacerbações foram mais comuns. (59) Bermans et al. (59) descreveram um conjunto de 133 grávidas com LES em que houve exposição à HCQ e a percentagem de gestações bem-sucedidas foi de 88% (versus 84% no grupo-controlo).

Em suma, os estudos demonstram menores taxas de exacerbação em mulheres que continuam esta terapêutica na gravidez, (14,23,41,45,49,50,52,62,79) melhor controlo da atividade da doença, (41,45,50,57) melhor prognóstico de NL (41) e menores taxas de prematuridade (23) e morte fetal. (41) A HCQ é considerada relativamente segura (44,45,50,57,59,62,75) ou mesmo segura (3,4,13,14,53) e benéfica na gravidez. (12-14,41,44,45,50,52,57,62,74)

3.3.4.Sulfasalazina

Este fármaco atravessa a placenta, juntamente com o seu metabolito sulfapiridina. (87) Embora Ostensen et al. (57) não aconselhem a sua administração durante o último trimestre, a sulfasalazina pode manter-se durante a gravidez, já que a generalidade dos estudos não demonstrou maior risco de anormalidades congénitas, estando relatados apenas casos isolados. (38,67)

Porque inibe a absorção de ácido fólico, aconselha-se uma suplementação com ácido fólico no período pré-concepcional e durante a gravidez, nas doentes às quais é administrada. (57,87)

²¹Há algumas décadas atrás, a HCQ era considerada uma droga de risco para o feto, por haver casos reportados de persistência do canal arterial, (45) RPM, (62) nascimento pré-termo, (62) defeito do septo auricular, (45,87) oculotoxicidade, (87) síndrome de Down (47) e deleção do braço curto do cromossoma 6. (45)

3.3.5. Heparina

A Heparina é considerada segura na gravidez, porque não atravessa a placenta, ^(37,43) e deve ser descontinuada logo antes do parto²². ⁽⁴³⁾

Nas grávidas com SAF e LES, existem benefícios com o uso de heparina de baixo peso molecular (HBPM) ou heparina não fracionada (HNF), isoladamente ou em associação com aspirina em baixas doses. ⁽⁶⁵⁾ Por forma a diminuir a probabilidade de trombocitopenia e osteopenia no feto, deve-se optar pela HBPM. ⁽³⁷⁾

Os anticoagulantes e antiplaquetares mais recentes não estão recomendados na gravidez. ⁽⁵⁷⁾

3.3.6. Acetaminofeno

É o analgésico de primeira linha no tratamento das artralguas nas grávidas com LES, ⁽³⁷⁾ considerado um substituto seguro²³ dos AINES por Schur et al. ⁽⁴⁴⁾ Associados à sua utilização, não foram relatados efeitos adversos na gravidez. ^(37,57)

3.3.7. AZA

A AZA é um análogo das purinas, cujo metabolito ativo é a 6-mercaptopurina (6-MCP). ^(57,87,90) A sua utilização em mulheres com LES não parece afetar a fertilidade. ⁽⁵⁷⁾

Bermans et al. ⁽⁵⁹⁾ descreveram um conjunto de estudos de marcação radioativa com AZA, em mulheres grávidas, nos quais apenas se encontraram metabolitos inativos no sangue fetal²⁴, concluindo-se que a droga não é efetivamente metabolizada em 6-MCP pelo feto. ^(52,59,87,90) Foram relatados raros casos de imunossupressão neonatal, ^(23,87,91) um caso de desenvolvimento de autoimunidade em recém-nascido de mãe com LES, ⁽⁵⁷⁾ anormalidades cromossómicas, ⁽⁸⁷⁾ malformações craniofaciais, ⁽⁸⁷⁾ RCIU, ^(50,52,87) recém-nascidos PIG, ^(87,91) RPM, ⁽⁸⁷⁾ icterícia, ⁽⁹¹⁾ hipogamaglobulinémia, ⁽⁵²⁾ SDR, ⁽⁹¹⁾ casos isolados de linfopenia e neutropenia neonatais ^(52,91) e prematuridade, ^(50,52,91) em fetos expostos *in utero* à AZA. Contudo, em 7 grávidas com LES expostas ao fármaco durante a gravidez, não se relatou nenhum efeito adverso neonatal. ⁽⁸⁷⁾

Até à data não existem evidências suficientes quanto à possibilidade de dano fetal grave ou teratogenicidade com o seu uso no decurso da gravidez de doentes com LES. ^(41,90,91) Tem indicação no tratamento da doença grave ^(14,23,41,59) e nas exacerbações da gravidez. ⁽⁵⁹⁾ Aconselham-se doses inferiores a 2 mg/Kg/dia, ^(12,57) sendo que, alguns autores recomendam a diminuição da dose após as 32 semanas de gestação. ⁽⁵²⁾

²²Para reduzir o risco de hemorragia pós-parto ou sangramento intra/pós-operatório.

²³Note-se que a dose não deverá exceder as 4000 mg por dia, por risco de toxicidade hepática.

²⁴Em concentrações de 64-93%.

3.3.8. Ciclosporina A (CSA)

A CSA é um inibidor de calcineurina. ⁽⁵⁹⁾ Alguns estudos reportaram pouca ou nenhuma passagem placentária, ⁽⁸⁷⁾ enquanto outros revelaram doses no sangue do cordão umbilical equivalentes às doses maternas. ⁽⁵⁹⁾ A sua segurança na gravidez não foi comprovada em humanos. ⁽⁷²⁾

Estão reportados casos de aumento da incidência de RCIU, ^(23,50,52,57) prematuridade, ^(50,57,59,87) recém-nascidos PIG ⁽⁵⁹⁾ e falência renal fetal, ⁽⁵²⁾ associados a um desenvolvimento e maturação prejudicados de células T, B e natural killer (NK). ⁽⁸⁷⁾ Todavia, não está relatado maior risco de anormalidades congénitas ou esse risco parece ser baixo. ^(50,59,87) Nas mães, parece estar aumentado o risco de DMG ^(72,87) e HTA ^(72,87) ou até mesmo de exacerbação de uma HTA já existente. ⁽⁷²⁾ Em 154 gestações de mães que fizeram um transplante de rim, no grupo tratado com CSA ocorreu maior taxa de BPN, DMG e HTA. ⁽⁵⁹⁾

Aconselha-se a ponderação risco/benefício antes da sua administração na gravidez. ⁽⁴⁾ No entanto, a CSA pode manter-se, na sua menor dose efetiva, desde que a TA e a função renal sejam monitorizadas durante o tratamento. ^(57,59) Ostensen et al. ⁽⁵⁷⁾ não consideram embriotóxicas as doses de 10 mg/Kg/dia, ao contrário de doses entre 25-100 mg/Kg/dia. A maioria dos clínicos sugere apenas o uso de doses entre 2-4 mg/Kg/dia. ⁽⁷²⁾

3.3.9. MMF

O MMF é um inibidor da síntese de purinas, ^(59,87) de utilização primária no tratamento da NL. ^(39,50,52,87) A sua utilização em mulheres férteis deverá ser precedida da realização de um teste de gravidez ⁽⁷²⁾ e está recomendada uma contraceção eficaz cerca de 4 semanas antes da sua administração, ^(50,57,59,72) durante a administração ^(50,57,59,72) e 6 semanas após a interrupção. ^(50,52,57,59,72) Dever-se-á ponderar a possibilidade de descontinuação do MMF nos 6 meses anteriores à conceção ^(14,52) e a sua substituição por AZA, 6 semanas antes da conceção ^(50,57,72) ou durante a gravidez. ^(43,74) Schur et al. ⁽⁴³⁾ recomendam os glucocorticóides como primeira alternativa. Se ocorrer uma exacerbação da doença com AZA, recomenda-se o retorno para MMF e o adiamento da gravidez. ⁽¹⁴⁾

Estão relatados casos de perda fetal, ^(41,43,52,57,59,72) manifestações hematológicas graves ⁽⁵²⁾ e malformações congénitas²⁵, ^(23,41,43,50,52,57,59,72) sobretudo associados à administração no primeiro trimestre de gravidez. ^(43,59) Uma revisão de dados das 119 gestações expostas ao fármaco concluiu uma taxa de aborto de 31% e uma incidência de anomalias congénitas de 15%. ⁽⁵⁹⁾ A sua utilização está contraindicada durante a gravidez. ^(14,34,41,43,50,52,57,59,72,74,87)

²⁵Casos de agenesia do corpo caloso, ^(43,52,57) malformações do ouvido, ⁽⁵²⁾ dedos, ⁽⁵⁷⁾ pés, ⁽⁵⁷⁾ mãos, ⁽⁵⁷⁾ membros, ^(52,59,72) rins, ^(59,72) coração, ^(59,72) esófago ^(59,72) e bexiga ⁽⁵⁷⁾, fenda labial e palatina, ^(59,72) dismorfias faciais ^(52,57).

3.3.10.MTX

O MTX²⁶ é considerado um fármaco de primeira linha no tratamento de manifestações articulares em mulheres com LES. ^(52,57)

Já que se trata de um fármaco teratogénico, a sua utilização em idade fértil, exige contraceção eficaz. ^(41,43,44,50,57,59,87) Aconselha-se a sua interrupção pelo menos 3-4 meses antes da conceção. ^(44,50,52,59,87,90) Lloyd et al. ⁽⁸⁷⁾ alargam o período de descontinuação para 6 meses antes da conceção.

Quando tomado no 1º trimestre, Lloyd et al. ⁽⁸⁷⁾ referem um risco de 10/42 de desenvolvimento de malformações congénitas, enquanto Bermans et al. ⁽⁵⁹⁾ relatam um risco inferior a 9%. Neste período, os estudos mostraram aumento da incidência de aborto ^(50,57,87) e de anormalidades esqueléticas múltiplas. ⁽⁵⁷⁾ De um modo geral, a exposição ao feto pode causar defeitos do tubo neural²⁷. ^(52,59,90) Em suma, este fármaco está contraindicado na gestação. ^(10,30,36,38,60,67,89)

3.3.11.Ciclofosfamida

A ciclofosfamida é um agente citotóxico ^(59,87,90) de escolha em doentes com LES que apresentam envolvimento renal ^(12,21,23,39,41,43,55,57,60,87,90) e do SNC. ^(23,41,43,55,57,60)

De acordo com vários estudos, a ciclofosfamida produz uma toxicidade gonádica, por destruição dos folículos e fibrose das áreas intersticiais, ^(16,28,60) que pode conduzir a insuficiência ovárica (IO). Esta complicação depende da dose cumulativa (superior a 10 g) ^(12,14,32,49,52,55,57,60,77,87,90,92) e duração do tratamento. ^(32,50,55,57,87) A idade no início da terapia parece ser um fator determinante da recuperação da função gonadal, sendo maior o risco de desenvolvimento de IO quando o medicamento é administrado em idades superiores a 30-35 anos. ^(60,87,90) Pode também ocorrer infertilidade persistente. ^(14,28,32,37,49,50,52,55,57,60,61,87,90,92) Cunha et al. ⁽⁶⁰⁾ identificaram uma taxa de 15.8% de incidência de IO, no seguimento de 19 mulheres pré-menopáusicas com LES. Sugerem-se como estratégias para evitar esta complicação a redução da dose e duração do tratamento, medidas de proteção ovárica, uso de terapêuticas alternativas, nomeadamente MMF ou Imunoglobulina intravenosa (Ig IV), e/ou análogos de libertação da hormona luteinizante (LHRH) e administração de CO concomitante. ^(60,87,90) Estes autores ⁽⁶⁰⁾ nomeiam também a criopreservação de óvulos e tecido ovárico ou embriões. Todavia, é possível engravidar, com prognóstico favorável, após tratamento com ciclofosfamida. ^(60,90)

²⁶ Derivado metilado do antagonista do folato aminopterina.

²⁷ Casos de hidrocefalia, ^(52,59,90) anencefalia, ^(52,59,90) meningomielopatia, ^(52,59) fenda palatina, ⁽⁵⁹⁾ estenose congénita dos ossos tubulares longos, ⁽⁵⁹⁾ anormalidades faciais ⁽⁵⁹⁾ e atraso na ossificação. ⁽⁵⁹⁾

A ciclofosfamida tem um efeito imprevisível na gravidez, associado a um risco elevado de teratogenicidade. ^(50,55,57-60,90) Assim, durante o tratamento com este fármaco as mulheres devem fazer uma contraceção eficaz.

O seu impacto na sobrevivência fetal permanece desconhecido, ^(50,55,57,58) embora alguma literatura relate a morte fetal como principal efeito colateral. ^(43,55,57) De 3 grávidas com LES tratadas com ciclofosfamida durante a gravidez, só se verificou um nado-vivo. ⁽⁴¹⁾ Também uma análise retrospectiva de 4 gestações, não reportou nenhum nado-vivo, ⁽⁴³⁾ e um estudo documentado por Clowse et al. ⁽⁵⁵⁾ revelou uma taxa de perda fetal de 100%. Acredita-se que a perda fetal possa ser o resultado da toxicidade do medicamento, da doença severa, ou da combinação de ambos os fatores. ^(43,55,57)

A ocorrência de complicações que colocam em risco a vida da mãe constitui a única circunstância em que se considera o seu uso na grávida. ^(3,43,55,59,87) Assim, de modo geral, está contraindicada na gravidez. ^(4,23,34,41,43,50,55,57,59,74,87,90)

3.3.12. Imunoglobulina intravenosa (Ig IV)

A Ig IV começa a atravessar a placenta no segundo trimestre da gravidez e, largamente, após as 30-32 semanas de gestação. ⁽⁵⁹⁾

Habitualmente tem uma ampla utilização no tratamento da trombocitopenia alo-imune fetal ⁽⁵⁷⁾ e é uma alternativa eficaz no tratamento da atividade moderada do LES, doença renal e hematológica. ^(41,59)

Nos últimos anos o número de casos reportados da sua utilização na gravidez em doentes com LES tem aumentado, ⁽⁴⁰⁾ sendo considerada uma droga segura e eficaz, sobretudo em doentes com antecedentes prévios de aborto espontâneo recorrente (AER)²⁸. ^(40,41,57)

Não estão reportados casos de anormalidades congénitas²⁹. ^(41,59) Num dos primeiros estudos em que foi utilizada em grávidas com LES, Clowse et al. ⁽⁴⁰⁾ descrevem todas as gestações como bem-sucedidas (versus 75% das que não receberam o fármaco), até mesmo naquelas com antecedentes de AER. Neste estudo ocorreram: partos pré-termo (25%), cesarianas (91,7%) e recém-nascido sem doença (100%). Cefaleias e febre são referidas como possíveis efeitos colaterais maternos. ⁽⁴¹⁾

A IG IV apresenta um custo elevado e exige um maior número de estudos na gravidez para poder ser largamente utilizada. ⁽⁵³⁾

²⁸AER define-se como antecedentes de 3 ou mais perdas fetais prévias.

²⁹Contudo, em alguns casos selecionados, houve manifestação de doença hemolítica do recém-nascido e transmissão de hepatite C. ⁽⁵⁹⁾

3.3.13. Bromocriptina

A BRC³⁰ é um inibidor seletivo da secreção de PRL, ^(16,62) que também possui um efeito imunomodulador, atravessando a placenta e reduzindo a taxa de abortos relacionados com HPrl.

O seu uso na gravidez, parece não aumentar o risco de malformações congénitas e/ou pós-natais. O primeiro ensaio clínico com BRC foi feito em grávidas com LES quiescente há pelo menos 12 meses, às quais se administrou o fármaco, oralmente, entre as 25-35 semanas. ⁽⁶²⁾ No grupo tratado com BRC e Prednisona³¹ houve redução significativa dos níveis de PRL às 30-35 semanas, 80% de nascimentos a termo, um caso de eclâmpsia e dois em que ocorreram cefaleias leves. Nenhuma perda fetal, RPM ou exacerbação de LES, foram reportadas. No grupo tratado apenas com Prednisona (10 mg/dia), relatou-se a ocorrência de RPM, exacerbações da doença e pré-eclâmpsia³². Embora sejam desejáveis mais estudos em que se use a BRC na gravidez, ^(16,62) este ensaio demonstrou uma redução de complicações fetais e de exacerbações pós-parto nas gestantes com LES. ⁽⁶²⁾

3.3.14. Fármacos Biotecnológicos

Recomenda-se a interrupção de Rituximab, anticorpo monoclonal quimérico anti-CD20, 12 meses antes da conceção e durante a gravidez. ^(50,52,58,59,93) Ostensen et al. ⁽⁵⁸⁾ reportaram um caso de aborto e 2 casos de prematuridade em bebés nascidos de 3 mães com LES, às quais foi administrado o fármaco 12, 6 e 4 meses antes da conceção. Existem casos reportados de linfopenia transitória neonatal em fetos expostos durante a gravidez. ^(50,52,58)

O Abatacept (CTLA4-Ig)³³ ^(59,93,94) parece atravessar a placenta. ^(57,58,93) Os dados existentes aconselham a sua interrupção 14-18 semanas antes da conceção. ^(50,58,59,93)

De acordo com os dados disponíveis na atualidade, aconselha-se a interrupção de todas as drogas biológicas no período pré-concepcional e gravidez, por inexistência de estudos bem controlados e suficientemente adequados para considerá-las seguras. ^(44,50,52,57-59,87,94)

3.3.15. Varfarina

A Varfarina ou outros anticoagulantes são teratogénicos quando usados durante a gravidez. ^(43,55) Podem causar hemorragia fetal, pois atravessam a placenta, causando uma anticoagulação fetal. Aconselha-se a sua substituição por HBPM. ⁽¹⁴⁾

³⁰ Agonista dopaminérgico que reduz significativamente os níveis de PRL no soro.

³¹ As doses utilizadas foram 2.5 mg/dia de BRC e 10 mg/dia de Prednisona.

³² O número de casos em que se reportaram estas complicações foram 3, 3 e 2, respetivamente. Houve 50% de nascimentos a termo e 0 casos de perda fetal.

³³ Proteína de fusão recombinante inibidora da co-estimulação das células T. ^(50,58,59,93)

Capítulo 4

Vigilância materna na gravidez

Durante a gravidez, as mulheres com LES necessitam de monitorização regular. A frequência aconselhada é variável e deve ser tanto mais frequente quanto mais ativa estiver a doença. ^(43,50) Petri ⁽²³⁾ recomenda uma periodicidade de seguimento de 4-6 semanas, sendo que outros autores sugerem que seja de 2-4 semanas até às 28 semanas de gestação. ⁽⁴⁴⁾ Após as 28 semanas, a maioria das mulheres devem ser vistas semanalmente. ⁽⁴⁴⁾ O acompanhamento da gravidez deverá seguir os aspetos abaixo descritos.

É fundamental que seja determinado, previamente à conceção, o perfil imunológico da doente, nomeadamente a determinação dos anticorpos aFL, anti-SSA/Ro, Anti-SSB/La e a dosagem de anti-dsDNA. ^(37,42-44,50) Gestantes com alterações imunológicas documentadas, mas assintomáticas, devem também ser monitorizadas de forma apertada. ⁽⁴³⁾ Se os anticorpos aFL forem positivos, e baseando-se nos antecedentes obstétricos pessoais, a gestão do LES na grávida, deve incluir o tratamento com aspirina em baixas doses, ^(12,14,44) ou uma combinação de dois antiagregantes. ⁽⁴⁴⁾

A primeira consulta é efetuada no momento ou logo após a deteção da gravidez. Recomenda-se, a realização de exame físico completo, ^(42-44,50) com avaliação da TA ^(23,37,42-44,50) e realização de Exames Complementares de Diagnóstico (ECD) que permitam determinar e monitorizar o grau de atividade do LES, não só na primeira consulta, mas também nas visitas subsequentes. Devem solicitar-se, de forma regular, Hemograma completo com contagem diferencial, ^(23,37,42-44,50) Ureia, ⁽³⁷⁾ Creatinina, ^(37,42,50) Eletrólitos, ⁽³⁷⁾ Complemento, ^(23,37,42-44,50) Função hepática ^(37,42) e renal (urina tipo II ^(14,23,37,43,44,50,64) e sedimento urinário) ^(14,37,42,64) e níveis de ácido úrico. ^(23,43)

Aconselha-se, em todas as consultas ulteriores, a monitorização da atividade da doença. ^(23,37) Schur et al. ⁽⁴³⁾ sublinham que, no fim de cada trimestre, deveria determinar-se, em todas as grávidas com LES, no mínimo, a razão proteína_{urina}/creatinina_{urina}, TFG, Complemento, positividade de anticorpos aFL e dosagem de anti-dsDNA. ⁽⁴³⁾

A positividade para os anticorpos anti-SSA/Ro e/ou anti-SSB/La está potencialmente associada à ocorrência de LEN, ^(13,50,75,78) aconselhando-se uma avaliação regular da FC do feto ^(14,44,47) e ecocardiografias com Doppler fetal ³⁴, ^(12,43,44,47,75) a partir das 16-18 ^(14,37,43,47,75,77,80)

³⁴O tipo e a frequência a que estes exames devem ser realizados, permanecem controversos, ^(43,75,80) pela carência de orientações formais.

semanas de gestação, com repetição a cada 1-2 semanas ^(14,75,77,80) até às 32 semanas. Este exame visa detetar possíveis alterações indicativas de miocardite ou uma bradicardia fetal secundária a BAVTC e um BCC de 2º grau, ^(43,75) de forma a permitir a instituição de tratamento precoce³⁵. ^(44,75,78) Em caso de alterações, deve-se fazer um seguimento do feto conjuntamente com a Cardiologia Pediátrica. ⁽⁷⁵⁾ Quando se deteta uma RCIU, a ecocardiografia Doppler da artéria umbilical³⁶ ⁽⁴³⁾ está indicada, para monitorizar o bem-estar fetal e guiar a decisão do momento ideal para ocorrência do parto. ⁽⁴³⁾ Este exame provou reduzir a taxa de mortalidade perinatal. ⁽⁴³⁾

³⁵Os corticóides fluorados (sobretudo Dexametasona) parecem prevenir a evolução de um BCC incompleto. ^(76,78)

³⁶Quando o equipamento estiver disponível.

Capítulo 5

Acompanhamento perinatal

5.1. Parto

A atividade da doença e a saúde da mãe e do feto são os principais fatores que influenciam a decisão do momento do parto. ⁽³⁷⁾

Às mulheres tratadas com GC (Prednisolona em doses superiores a 7.5 mg/dia, durante mais de 2 semanas) durante a gravidez, que apresentem um trabalho de parto prolongado ou que necessitem de uma cesariana, deverá ser administrada durante o trabalho de parto e parto, uma dose suplementar de corticoesteróides ^(37,44,57,87) (Hidrocortisona, 100 mg, IV, 8-8 horas). ^(57,87) Posteriormente deverá retomar-se a dose habitual.

O tipo de parto é determinado por questões obstétricas. ⁽³⁷⁾ Entre 1986-2004, um estudo relatou uma taxa de cesarianas nas grávidas com LES de 63.6%. Alguns autores assumiram maiores taxas de cesariana na generalidade das gestantes com LES, ^(49,69) sendo que, outros referem que em cada 3 gestantes com LES, um parto é feito por cesariana. As grávidas com LES e NL parecem ter maiores taxas de cesarianas reportadas. ⁽⁶⁴⁾ Atualmente, a maioria das mulheres com LES conseguem ter um parto vaginal sem complicações. ⁽⁴⁴⁾ Assim, nas gestantes com LES em risco de RPM, ^(44,49,64) pré-eclâmpsia, ^(44,49,64,72) e/ou de recém-nascido com BPN, ^(44,64) com função renal deteriorada, RCIU e/ou HTA, ^(49,72) aconselha-se um parto por cesariana, ⁽⁴⁹⁾ especificamente num hospital equipado com uma Unidade Neonatal de Tratamento Intensivo. ^(44,64)

5.2. Pós-parto

No puerpério³⁷ a contraceção deverá ser implementada nas primeiras semanas do pós-parto. Este período parece ser crítico para desenvolvimento de exacerbações da doença, ^(5,14,43,49,50,95) sobretudo em pacientes com doença ativa pré-concepcional³⁸ e/ou dano em órgãos-alvo. ^(43,95) Em 72 gestações com LES, Cavallasca et al. ⁽⁴⁹⁾ descreveram 3 exacerbações pós-parto³⁹. Petri ⁽²³⁾ relatou 2 mortes no pós-parto em 300 das doentes grávidas com LES. No que toca ao tratamento da doença ativa neste período, este é idêntico ao da mulher não grávida. ⁽⁴³⁾

³⁷O puerpério define-se como o período desde o parto até às 6-8 semanas seguintes. ⁽⁴⁹⁾

³⁸Com pior prognóstico relativamente àquelas que tinham doença inativa nesse período.

³⁹Com manifestações de pneumonite e/ou cerebrite.

Assim, o seguimento e avaliação da atividade da doença no pós-parto deverão estar garantidos. Após um parto sem complicações, recomendam-se os seguintes testes laboratoriais: Hemograma completo, valor de anti-dsDNA e complemento, urina tipo II (incluindo razão proteína_{urina}/creatinina_{urina}) e função renal. ⁽⁴³⁾

As gestantes com LES, sobretudo as portadoras de anticorpos aFL, estão mais suscetíveis à ocorrência de trombose venosa e/ou arterial, neste período. ⁽³⁷⁾

De acordo com Ostensen et al. ⁽⁵⁷⁾ em caso de administração de esteróides fluorados na gravidez, deve ser considerada a administração de esteróides pós-natais aos recém-nascidos com insuficiência adrenal documentada.

5.3. Aleitamento

O aleitamento e a sua duração não aumentam o risco de desenvolver LES nos filhos de mães com doença. Alguns dados sugerem que o aleitamento pode até reduzir esse risco. ⁽¹⁵⁾ Uma concentração de qualquer fármaco no leite materno, inferior a 0.1% da concentração materna, é considerada segura. ⁽⁵⁷⁾ Contudo, no que toca à utilização de fármacos em mulheres com LES que amamentam, existe total ou quase total ausência de estudos controlados. ^(50,57,58) A tabela 5.1 resume a segurança dos medicamentos durante a amamentação em doentes com LES.

| Tabela 5.1. Segurança dos medicamentos no aleitamento | | |
|---|--|--|
| Fármaco | Aleitamento | Efeitos neonatais |
| AINES | Compatível pela AAP | Icterícia Kernicterus |
| ISCOX-2 | CI | |
| Aspirina | Compatível, uso cauteloso ¹ | |
| GC | Compatível pela AAP, uso cauteloso ² | |
| HCQ | CI pelo ACR* Compatível pela AAP | Depuração reduzida do fármaco. |
| Sulfasalazina | CI pelo ACR± Compatível pela AAP, uso cauteloso | Diarreia sanguinolenta Rash cutâneo |
| AZA | CI | Risco de imunossupressão neonatal, infeção, carcinogénese, RCIU, pancreatite |
| CSA | CI | Imunossupressão |
| MMF | CI | Malformações neonatais |
| MTX | CI | Acúmulo nos tecidos fetais |
| CYC | CI | Supressão MO Bloqueio de hematopoiese |
| Ig IV | Compatível | |
| <p>Legenda: AAP, American Academy Pediatrics; ACR, American College of Rheumatology; AINES, anti-inflamatórios não esteróides; AZA, azatioprina; CI, contraindicado; CSA, ciclosporina; CYC, ciclofosfamida; GC, glucocorticóides; HCQ, hidroxicloroquina; ISCOX-2, inibidores selectivos da COX-2; MMF, micofenolato mofetil; MO, medula óssea; MTX, metotrexato; RCIU, restrição crescimento intrauterino;</p> <p>¹Amamentar imediatamente após administração do medicamento (doses >100-325 mg, causam elevada exposição fetal).</p> <p>²Parece ser que a excreção no leite materno seja de 5-20%. Assim, está recomendado esperar 4 horas após a toma de 20-40 mg/dia e fazer suplementação do recém-nascido com vitamina D e Cálcio.</p> <p>*Dose que alcança o feto corresponde a 0.35-2% da concentração materna.</p> <p>±Concentração fetal de 40-60% da concentração materna.</p> | | |
| <p>Adaptado de Hochberg et al. ⁽⁸⁷⁾</p> <p>Outras fontes de dados: Perricone et al., ⁽⁴⁰⁾ Clowse et al., ⁽⁴⁵⁾ Keeling et al., ⁽⁵⁰⁾ Falcão et al., ⁽⁵²⁾ Ostensen et al., ⁽⁵⁷⁾ Vinet et al., ⁽⁵⁸⁾ Bermans et al., ⁽⁵⁹⁾ Wallace et al., ⁽⁷⁹⁾ Saéz et al. ⁽⁹⁰⁾ e Sal et al. ⁽⁹⁶⁾</p> | | |

Conclusão

É, atualmente, consensual, que as mulheres com LES são tão férteis quanto as mulheres saudáveis. Todavia, dever-se-á sempre ter presente a possibilidade de ocorrência de insuficiência ovárica, secundária ao uso de agentes gonadotóxicos no tratamento da doença.

É fundamental balançar vantagens e desvantagens na escolha do método anticoncepcional mais apropriado. ^(53,81) Minipílulas, DMPA e DIU-progesterona, constituem talvez a melhor opção para doentes com LES, anticorpos aFL e/ou história prévia de trombose. ⁽¹⁴⁾ Contraceptivos que contenham estrogénios deverão ser evitados até à realização de estudos mais extensos, embora estejam publicadas meta-análises que mostram que, as pílulas com baixas doses de estrogénios, não aumentam o risco de exacerbações da doença, em casos de LES com atividade leve-moderada e estabilizado.

O planeamento da gravidez nestas doentes deverá ter em conta a necessidade de se interromperem medicamentos potencialmente teratogénicos ^(1,50) e a conceção deve ocorrer, idealmente, após 6 meses de quiescência da doença. ⁽⁵¹⁾ A paciente deve informar o mais precocemente possível da sua gravidez, para seguimento multidisciplinar. ⁽³⁷⁾ Os estudos mais recentes concordam com a grande probabilidade de uma mulher com LES ter uma gravidez segura, atribuindo, sobretudo, os melhores resultados a um melhor planeamento pré-natal, com rastreio de positividade para anticorpos específicos. A ecocardiografia com Doppler contribui para a prevenção e tratamento precoce de BAVTC, diminuindo as taxas de mortalidade perinatais, ⁽⁷⁵⁾ em doentes com anticorpos anti-SSA/Ro e/ou anti-SSB/La positivos.

Porém, a possibilidade de ocorrência de exacerbações durante a gravidez deverá ser sempre considerada, e constitui um desafio já que pode haver sobreposição de sinais e sintomas e alterações analíticas relativamente às próprias alterações fisiológicas da gravidez. ⁽³⁷⁾ O risco de NL requer uma consideração especial, pelas elevadas taxas de morbilidade associadas e difícil diagnóstico diferencial com pré-eclâmpsia. As principais complicações da gravidez são, sem dúvida, o aborto e a perda fetal. ⁽⁵⁾ Foram definidos um conjunto de fatores que permitem identificar as gestações de risco. A saber: idade superior a 40 anos, existência de hipertensão pulmonar, elevado dano irreversível (SNC), doença pulmonar restritiva, envolvimento renal (NL, IRC), HTA, positividade de anticorpos aFL, anti-SSA/Ro e/ou anti-SSB/La, toma de elevadas doses de corticóides, LES ativo no momento da conceção e/ou durante a gravidez, trombocitopenia e antecedentes de pré-eclâmpsia, Síndrome HELLP, ou aborto.

As evidências apontam como benéfica a continuação da HCQ ao longo da gravidez e o uso de glucocorticóides (com menor risco de malformações fetais associadas). Começam já a

surgir os primeiros estudos com BRC e IG IV, que demonstram, respetivamente, uma prevenção de exacerbações da doença no pós-parto e redução das taxas de AER. Os clínicos deverão estar atentos pois, o período pós-parto é particularmente crítico para o desenvolvimento de exacerbações. No período de aleitamento, alguns medicamentos terão que ser descontinuados e/ou substituídos.

Referências Bibliográficas

1. Ko HS, Ahn HY, Jang DG, Choi SK, Park YG, Park IY et al. Pregnancy Outcomes and Appropriate Timing of Pregnancy in 183 pregnancies in Korean Patients with SLE . *Int J Med Sci*. 2011; 8(7): p. 577-83.
2. Yazdany J, Trupin L, Kaiser R, Schmajuk G, Gillis JZ, Chakravarty E et al. Contraceptive Counseling and Use Among Women with Systemic Lupus Erythematosus: A Gap in Health Care Quality? *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011 Mar; 63(3): p. 358-365.
3. Baer AN, Witter FR, Petri M. Lupus and pregnancy. *Obstet Gynecol Surv*. 2011 Oct; 66(10): p. 639-53.
4. Mok CC, Wong RWS. Pregnancy in systemic lupus erythematosus. *Postgrad Med J*. 2001; 77: p. 157-165.
5. Santos MJ. Os desafios da gravidez no Lupus. *Acta Reumatolog Port*. 2009; 34: p. 461-2.
6. Chabbert-Buffet N, Amoura Z, Scarabian PY, Frances C, Lévy DP, Galicier L et al. Pregnane progestine contraception in LES: a longitudinal study of 187 patients. *Contraception*. 2011 Mar. 83(3): p. 229-37.
7. Costenbader KH, Feskanich D, Stampfer MJ, Karlson EW. Reproductive and menopausal factors and risk of systemic lupus erythematosus in women. *Arthritis Rheum*. 2007 April; 56(4): p. 1251-62.
8. Pons-Estel GJ, Alarcón GS, Scofield L, Reinlib L, Cooper GS. Understanding the epidemiology and progression of systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum*. 2010 Feb; 39(4): p. 257-68.
9. O'Neill S, Cervera R. Systemic lupus erythematosus. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2010 Dec; 24(6): 841-55.
10. Stichweh D, Pascual V. Lupus Eritematoso Sistémico Pediátrico. *An Pediatr (Barc)* 2005; 63(4): p. 321-9.
11. Griffiths B, Mosca M, Gordon C. Assessment of patients with systemic lupus erythematosus and the use of lupus disease activity indices. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2005 Oct; 19(5): 685-708.
12. Fernández-Espartero MC. Lupus eritematoso sistémico (II) y síndrome antifosfolípido. *Medicine*. 2009; 10(32): p. 2128-35.

13. Borba EF, Latorre LC, Brenol JC, Kayser C, Silva NA, Zimmermann AF, et al. Consenso de lúpus eritematoso sistémico. *Rev Bras Reumatol*, 2008 Agosto; 48(4).
14. Lupus Foundation of America, Inc. 15 Questions with Dr. Lisa Sammaritano - Reproduction and Contraception Health with Lupus [Online]. [cited 2011 September]; Available from: URL: http://www.lupus.org/webmodules/webarticlesnet/templates/new_learn coping.aspx?articleid=4064&zoneid=528
15. Schur PH, Hahn BH, Pisetsky DS, Romain PL. Epidemiology and pathogenesis of systemic lupus erythematosus [Online]. 2011 March 29. UpToDate; 2011. [cited 2011 May]. Available from: URL: http://www.uptodate.com/contents/epidemiology-and-pathogenesis-of-systemic-lupus-erythematosus?source=search_result&search=Contraception+in+lupus+erythematosus+systemic&selectedTitle=49-150
16. Inês LS. Inovações terapêuticas no LES. *Acta Reum Port*. 2002; 27:p. 109-115.
17. Saavedra-Salinas MA, Carrillo-Vázquez SM, Jara-Quezada LJ, Miranda-Limón JM. Tratamiento del lupus eritematoso sistémico en la paciente embarazada. *Reumatol Clin*. 2005 Dec; 152: S46-51.
18. Cervera R. Systemic lupus erythematosus in Europe at the change of the millennium: Lessons from the Euro-Lupus Project. On behalf of the members of the European Working Party on Systemic Lupus Erythematosus. *Autoimmun Rev*. 2006 Mar; 5: p. 180-6.
19. Danchenko N, Satia JA, Anthony MS. Lupus around the world. Epidemiology of Systemic Lupus Erythematosus: a comparison of worldwide disease burden. *Lupus*. 2006; 15(5): p. 308-18.
20. Stichweh D, Pascual V. Lupus eritematoso sistémico pediátrico. *An Pediatr (Barc)* 2005; 63(4): p. 321-9.
21. Tikly M, Navarra SV. Lupus in the developing world - is it any Different? *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2008 August; 22(4); pp. 643-55.
22. Nieves T, Holguera RM, Atrio S, Gómez AP, Quintana EC. Conectivopatías. Concepto. Clasificación. Formas clínicas. Lupus eritematoso sistémico (I). Concepto. Etiopatogenia. Clasificación. Epidemiología. Manifestaciones clínicas. *Medicine*. 2009; 10(32): p. 2117-27.
23. Petri M. The Hopkins Lupus Pregnancy Center: ten key issues in management. *Rheum Dis Clin North Am* 2007 May; 33(2): 227-v.

24. Fernando MMA, Isenberg DA. How to monitor SLE in routine clinical practice. *Ann Rheum Dis* 2005; 64: p. 524-7.
25. Echeverri M, Ferrer P, Gallego J, Abengoechea A. Emergency cesarean section in a woman with lupus nephropathy. *Rev Esp Anesthesiol Reanim.* 2008 Oct; 55(8): p. 514-6.
26. Lockshin MD. Sex differences in autoimmune disease. *Lupus* 2006; 15(11):753-6.
27. Santos MJ. Lupus: compreender melhor os doentes e a doença. *Acta Reum Port.* 2005; 30: p. 199-200.
28. Inês L, Duarte C. Oral contraceptives and systemic Lupus erythematosus: what should we advise to our patients? *Acta Reum Port.* 2010; 35: p. 133-40.
29. Ballestar E, Esteller M, Richardson BC. The Epigenetic face of Systemic Lupus Erythematosus. *J Immunol.* 2006 Jun 15; 176(12): p. 7143-7.
30. Sestak AL, Nath SK, Harley JB. Genetics of systemic lupus erythematosus: How far have we come? *Rheum Dis Clin North Am.* 2005 May; 31(2): p. 223-44.
31. Pan Y, Sawalha AH. Epigenetic regulation and the pathogenesis of Systemic Lupus Erythematosus. *Transl Res.* 2009 Jan; 153(1): p. 4-10.
32. Schur PH, Bermas BL, Pisetsky DS, Greene JM. Menstrual function; menopause; and hormonal contraceptives in women with systemic lupus erythematosus [Online]. 2010 Feb 13. UpToDate; 2011. [cited 2010 Sep]. Available from: URL: http://www.uptodate.com/contents/menstrual-function-menopause-and-hormonal-contraceptives-in-women-with-systemic-lupus-erythematosus?source=search_result&selectedTitle=29-150
33. Cervera R, Espinosa G. Lupus around the world. *Acta Reum Port.* 2007; 32: p. 9.
34. Fernández LS, Sánchez JLA, Ginzler EM. Tratamiento de la nefritis lúpica. *Reumatol Clin.* 2008; 4(4):140-51.
35. Chakravarty EF, Bush TM, Manzi S, Clarke AE, Ward MM. Prevalence of adult systemic lupus erythematosus in California and Pennsylvania in 2000: estimates obtained using hospitalization data. *Arthritis Rheum.* 2007 Jun; 56(6):2092-4.
36. Li J, May W, McMurray RW. Pituitary hormones and Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2005 Dec; 52(12): p. 3701-12.

37. Mackillop LH, Germain SJ, Nelson-Piercy C. Pregnancy plus systemic lupus erythematosus BMJ 2007 Nov 3; 335: p. 933-6.
38. Patel T, Fenves A, Colbert G. The de novo diagnosis of systemic lupus erythematosus and lupus nephritis during pregnancy. Proc (Bayl Univ Med Cent) 2012 Apr; 25(2): p. 129-131.
39. Daza L, Pérez S, Velasco U, Hernández M. Micofenolato de mofetilo en nefritis lúpica refractaria a ciclofosfamida intravenosa. Reumatol Clin. 2006; 2(5): p. 247-50.
40. Perricone R, De Carolis C, Kroegler B, Greco E, Giacomelli R, Cipriani P et al. Intravenous immunoglobulin therapy in pregnant patients affected with systemic lupus erythematosus and recurrent spontaneous abortion. Rheumatology (Oxford) 2008 May; 47(5): p. 646-51.
41. Clowse ME. Lupus activity in pregnancy. Rheum Dis Clin North Am. 2007 May; 33(2): p. 237-52.
42. Chakravarty EF, Colón I, Langen ES, Nix DA, El-Sayed YY, Genovese MC et al. Factors that predict prematurity and preeclampsia in pregnancies that are complicated by systemic lupus erythematosus. American Journal of Obstetrics and Gynecology 2005; 192: p. 1897-904.
43. Schur PH, Bermas BL, Pisetsky DS, Lockwood CJ. Patient information: Pregnancy in women with systemic lupus erythematosus [Online]. 2010 Oct 12. UpToDate; 2011. [cited 2011 Sep] Available from: URL: http://www.uptodate.com/contents/pregnancy-in-women-with-systemic-lupus-erythematosus?source=search_result&selectedTitle=15~150
44. Schur PH, Bermas MDBL, Pisetsky DS, Greene JM. Patient information: Systemic lupus erythematosus and pregnancy [Online]. 2007 Oct 11. UpToDate; 2011. [cited 2010 Sep]. Available from: URL: http://www.uptodate.com/contents/patient-information-systemic-lupus-erythematosus-sle?source=search_result&search=Contraception+in+lupus+erythematosus+systemic&selectedTitle=13~150
45. Clowse MEB, Magder L, Witter F, Petri M. Hydroxychloroquine in lupus pregnancy. Arthritis & Rheumatism, 2006 Nov; 54(11): p. 3640-7.
46. Silva C, Canhão H, Barcelos A, Miranda L, Pinto P, Santos MJ. Protocolo de Avaliação e monitorização do Lupus Eritematoso Sistémico [PAMLESS]. Acta Reumatol Port. 2008 Apr-Jun; 33(2): 210-8.

47. Ruiz-irastorza G, Khamashta MA, Gordon C, Lockshin MD, Johns KR, Sammaritano L et al. Measuring systemic lupus erythematosus activity during pregnancy: Validation of the lupus activity index in pregnancy scale. *Arthritis & Rheumatism* 2004 Febr 15; 51(1): p. 78-82.
48. Ruiz-Irastorza G, Khamashta MA, Gordon C, Lockshin MD, Johns KM, Sammaritano L et al. Measuring systemic lupus erythematosus activity during pregnancy: validation of the lupus activity index in pregnancy scale. *Arthritis Rheum* 2004 Feb; 51(1): p. 78-82.
49. Cavallasca JA, Laborde HA, Ruda-Vega HR, Nasswetter GG. Maternal and fetal outcomes of 72 pregnancies in Argentine patients with systemic lupus erythematosus (SLE). *Clin Rheumatol* 2008 Jan; 27: p. 41-46.
50. Keeling SO, Oswald AE. Pregnancy and rheumatic disease: “by the book” or “by the doc”. *Clin Rheumatol*. 2009 Jan; 28(1): p. 1-9.
51. Antunes A, Franco S, Malheiro E, São José M, Rosete V. Gravidez em doentes com Lupus Eritematoso Sistémico: Análise de uma década. *Acta Reum Port*. 2004; 29: p. 13-8.
52. Falcão S, Mourão AF, Pimentão JB, Branco JC. Perfil de segurança fetal dos principais grupos farmacológicos utilizados no tratamento das doenças reumáticas inflamatórias. *Acta Reum Port*. 2007; 32: p. 323-31.
53. Khamashta MA. Systemic lupus erythematosus and pregnancy. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2006 Aug; 20(4): p. 685-94.
54. Liu J, Zhao Y, Song Y, Zhang W, Bian X, Yang J et al. Pregnancy in women with systemic lupus erythematosus: a retrospective study of 111 pregnancies in Chinese women. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2012 Mar; 25(3): p. 261-6.
55. Clowse MEB, Magder L, Petri M. Cyclophosphamide for lupus during pregnancy. *Lupus* 2005; 14 (8), 593-7.
56. Matsuo S, Uchida E, Shimajiri S, Nishihara G. A case of a pregnant woman developing systemic lupus erythematosus during pregnancy. *Clin Nephrol*. 2007 May; 67 (5): p. 331-2.
57. Ostensen M, Khamashta M, Lockshin M, Parke A, Brucato A, Carp H, et al. Anti-inflammatory and immunosuppressive drugs and reproduction. *Arthritis Res Therapy* [serial online] 2006 May 11; 8(3): [p. 209]. Available from: URL: <http://arthritis-research.com/content/8/3/209>
58. Vinet E, Pineau C, Gordon C, Clarke AE, Bernatsky A. Biologic Therapy and Pregnancy Outcomes in Women With Rheumatic Diseases. *Arthritis Rheumatol*. 2009 May 15; 61(5): 587-92.

59. Bermas BL, Furst DE, Stiehm ER, Lockwood CJ, Romain PL. Use of antiinflammatory and immunosuppressive drugs in rheumatic diseases during pregnancy and lactation [Online]. 2010 Jun 9. UpToDate; 2011. [cited 2010 Sep]. Available from: URL: http://www.uptodate.com/contents/use-of-antiinflammatory-and-immunosuppressive-drugs-in-rheumatic-diseases-during-pregnancy-and-lactation?source=search_result&selectedTitle=116-150
60. Cunha I, Saavedra MJ, Silva JAP, Malcate A. Amenorreia induzida por ciclofosfamida no LES. *Acta Reum Port.* 2008; 33: p. 69-76.
61. Petri M, Kim MY, Kalunian KC, Grossman J, Hahn BH, Sammaritano LR et al. Combined oral contraceptives in women with systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med.* 2005 Dec 15; 353(24): p. 2550-8.
62. Jara LJ, Cruz-Cruz P, Saavedra MA, Medina G, Garcia-Flores A, Angeles U et al. Bromocriptine during pregnancy in systemic lupus erythematosus: A pilot clinical trial. *Ann. N.Y. Acad Sci.* 2007 Sep; 1110: p. 297-304.
63. Altay M, Akay H, Parpucu H, Duranay M, Oguz Y. A rare case: full-term delivery in a lupus patient on CAPD. *Perit Dial Int.* 2007 Nov-Dec; 27(6): p. 711-2.
64. Imbasciati E, Tincani A, Gregorini G, Doria A, Moroni G, Cabiddu G et al. Pregnancy in women with pre-existing lupus nephritis: predictors of fetal and maternal outcome. *Nephrol Dial Transplant.* 2009 Feb; 24(2): p. 519-25.
65. Lockwood C, Schur PH, Ramin SM, Barss VA. Management of pregnant women with antiphospholipid antibodies or the antiphospholipid syndrome [Online]. 2010 Oct 7. UpToDate; 2011. [cited 2011 May]. Available from: URL: http://www.uptodate.com/contents/management-of-pregnant-women-with-antiphospholipid-antibodies-or-the-antiphospholipid-syndrome?source=search_result&search=Contraception+in+lupus+erythematosus+systemic&selectedTitle=16-150
66. Clark CA, Spitzer KA, Nadler JN, Laskin CA. Preterm deliveries in women with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 2003 Oct; 30(10): p. 2127-32.
67. Clowse MEB, Magder LS, Witter F, Petri M. The impact of increased lupus activity on obstetric outcomes. *Arthritis Rheum.* 2005 Feb; 52(2): p. 514-21.
68. Andrade R, Sanchez ML, Alarcón GS, Fessler BJ, Fernández M, Bertoli AM et al. Adverse pregnancy outcomes in women with systemic lupus erythematosus from a multiethnic US cohort: LUMINA (LVI) [corrected]. *Clin Exp Rheumatol.* 2008 Mar-Apr; 26(2): p. 268.

69. Barnabe C, Faris PD, Quan H. Canadian Pregnancy Outcomes in Rheumatoid Arthritis and Systemic Lupus Erythematosus. *Int J Rheumatol*. 2011, pp 1-6.
70. Ruiz-Irastorza G, Khamashta MA. Lupus and pregnancy: ten questions and some answers. *Lupus* 2008 May; 17(5):p. 416-20.
71. Egerman RS, Ramsey RD, Kao LW, Bringman JJ, Bush AJ, Wan JY. Hypertensive disease in pregnancies complicated by systemic lupus erythematosus. *Am J Obstet Gynecol*. 2005 Nov; 193(5): p. 1676-9.
72. August P, Vella J, Lockwood CJ, Curhan GC, Forman JP. Pregnancy in women with underlying renal disease [Online]. 2010 Oct 7. UpToDate; 2011. [cited 2011 May]. Available from: URL: http://www.uptodate.com/contents/pregnancy-in-women-with-underlying-renal-disease?source=search_result&search=mycophenolate&selectedTitle=27~150
73. Kong NC. Pregnancy of a lupus patient- a challenge to the nephrologist. *Nephrol Dial Transplant*. 2006 Feb; 21(2): p. 268-72.
74. Rojas-Rivera J, Barat A, Egido J. Glomerulopatías secundarias a enfermedades sistémicas. *Medicine*. 2011; 10(82): p. 5560-80.
75. Buyon JP, Lehman TJA, Triedman JK, Garcia-Prats JA, TePas E. Neonatal lupus [Online]. 2011 May 20. UpToDate; 2011. [cited 2011 May]. Available from: URL: http://www.uptodate.com/contents/neonatal-lupus?source=search_result&search=lupus+neonatal&selectedTitle=1~22
76. Peñate Y, Luján D, Rodríguez J, Hernández-Machín B, Montenegro T, Afonso JL et al. Lupus eritematoso neonatal: 4 casos y revisión clínica. *Actas Dermosifiliogr* 2005; 96(10): p. 690-6.
77. Beresford MW. Neonatal Lupus Syndrome. *Paediatrics and child health* 17:6. Symposium Neonathology. 2007, Elsevier; p. 223-7.
78. Peiró PA, Villa AV, González-Enseñat MA. Lupus eritematoso neonatal. *Semin Fund Esp Reumatol*. 2011; 12(1): p. 15-20.
79. Wallace DJ, Furst DE, Romain PL. Antimalarial drugs in the treatment of rheumatic diseases [Online]. 2011 April 12. UpToDate; 2011. [cited 2011 May]. Available from: URL: http://www.uptodate.com/contents/antimalarial-drugs-in-the-treatment-of-rheumatic-disease?source=see_link
80. Friedman DM, Kim MY, Copel JA, Davis C, Phoon CK, Glikstein JS et al. Utility of Cardiac Monitoring in Fetuses at Risk for Congenital Heart Block: The PR Interval and

- Dexamethasone Evaluation (PRIDE) Prospective Study. *Circulation*. 2008 Jan 14; 117(4): p. 485-493.
81. Zieman M, Barbieri RL, Barss VA. Patient information: Birth control; which method is right for me? [Online] 2010 Oct 15. UpToDate; 2011. [cited 2011 May]. Available from: URL: http://www.uptodate.com/contents/patient-information-birth-control-which-method-is-right-for-me?source=search_result&selectedTitle=3-150
82. Zieman M, Barbieri RL, Barss VA. Patient information: Long-term methods of birth control [Online]. 2010 Jul 13. UpToDate; 2011. [cited 2011 May] Available from: URL: <http://www.uptodate.com/contents/patient-information-long-term-methods-of-birth-control>
83. Sánchez-Guerrero J, Uribe AG, Jiménez-Santana L, Mestanza-Peralta M, Lara-Reyes P, Seuc AH et al. A trial of contraceptive methods in women with systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med*. 2005 Dec 15; 353(24): p. 2539-604.
84. Sammaritano LR. Therapy insight: guidelines for selection of contraception in women with rheumatic diseases. *Nat Clin Pract Rheumatol*. 2007 May; 3(5): p. 273-81; quiz 305-6.
85. Martin KA, Douglas PS, Barbieri RL, Crowley WF, Martin KA. Risks and side effects associated with estrogen-progestin contraceptives [Online]. 2010 Jun 11. UpToDate; 2011. [cited 2010 Sep] Available from: URL: http://www.uptodate.com/contents/risks-and-side-effects-associated-with-estrogen-progestin-contraceptives?source=search_result&selectedTitle=83-150
86. Culwell KR, Curtis KM, Del Carmen Cravioto M. Safety of contraceptive method use among women with systemic lupus erythematosus: a systematic review. *Obstet Gynecol*. 2009 Aug; 114 (2 Pt 1): p. 341-53.
87. Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman, MH. *Rheumatology* 4th ed. Philadelphia (PA): Mosby Elsevier limited; 2008; 1: p. 537-43.
88. Alexandre M, Reis Paulo, Malcata A, Porto A. Uso dos corticóides em Reumatologia ambulatória. *Acta Reum Port*. 2001; 26: 285-95.
89. Kurtoglu S, Sarici D, Akin MA, Daar G, Korkmaz L, Memur S. Fetal Adrenal Suppression Due to Maternal Corticosteroid Use: Case Report. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2011; 3(3): p.160-2.

90. Sáez IM, Ortega de la O C, Nuño L, Longo FJL. Citostáticos de empleo en enfermedades reumatológicas. Metotrexato, Leflunomida, Azatioprina, Ciclofosfamida. *Medicine* 2005; 9(28): p.1840-7.
91. Bogas M, Leandro MJ. Biologic therapy and pregnancy: A sistematic Literature Review. *Acta Reumatol Port.* 2011 Jul-Sep; 36(3): pp 219-232.
92. García JR, Cáceres PC, Romero ER, Gómez JBP, López AG. Tratamiento de inducción en la nefritis lúpica tipo IV. *Sem Fund Esp Reumatol.* 2008; 9(2): p. 105-10.
93. Bogas M, Leandro MJ. Biologic therapy and pregnancy: A sistematic Literature Review. *Acta Reumatol Port.* 2011 Jul-Sep; 36(3): pp 219-232.
94. Sánchez Atrio AI, Gómez AP, Quintana EC, Nieves AT. Aspectos actuales y perspectivas de futuro del tratamiento de la artritis reumatoide. *Medicine.* 2006; 9(69): p. 4436-42.
95. Andrade RM, McGwin G Jr, Alarcón GS, Sanchez ML, Bertoli AM, Fernández M et al. Predictors of post-partum damage accrual in systemic lupus erythematosus: data from LUMINA, a multiethnic US cohort (XXXVIII). *Rheumatology (Oxford).* 2006 Nov; 45(11): p. 1380-4.
96. Sau A, Clarke S, Bass J, Kaiser A, Marinaki A, Nelson-Piercyb C. Azathioprine and breastfeeding—is it safe? *BJOG* 2007; 114: p. 498-501.

Anexos

Em anexo, apresentam-se os critérios de diagnóstico de LES e pré-eclâmpsia. Também os estadios da pré-eclâmpsia, as toxicidades dos fármacos usados no tratamento das doenças reumáticas (em animais e humanos) e a categoria dos fármacos na gravidez segundo a FDA.

| | |
|---|----|
| Tabela A - Critérios de diagnóstico de LES segundo o American College of Reumathology | 47 |
| Tabela B - Critérios de diagnóstico de pré-eclâmpsia..... | 48 |
| Tabela C - Critérios de diagnóstico de pré-eclâmpsia segundo a Organização Mundial de Saúde..... | 48 |
| Tabela D - Classificação da pré-eclâmpsia em estadios..... | 49 |
| Tabela E - Toxicidades dos fármacos usados no tratamento das doenças reumáticas (em animais e humanos)..... | 50 |
| Tabela F - Categoria dos fármacos na gravidez segundo a Food and Drug Administration..... | 51 |

| Tabela A. Critérios do American College of Reumatology para classificação do LES | |
|--|--|
| 1. Eritema malar | - Lesão eritematosa fixa na região malar, plana ou com relevo - Tendência a espalhar-se através dos sulcos nasogenianos |
| 2. Lupus discóide | - Lesão eritematosa, infiltrada, com escamas queratóticas aderentes e tamponamento folicular - Evolui com cicatriz atrófica e discromia |
| 3. Fotossensibilidade | - Exantema cutâneo como reação não-usual à exposição solar (de acordo com a história do paciente ou observado pelo médico). |
| 4. Úlceras | - Úlceras orais ou nasofaríngeas, habitualmente indolores, observadas pelo médico. |
| 5. Artrite | - Não-erosiva, envolvendo duas ou mais articulações periféricas, caracterizadas por dor e edema, ou derrame articular. |
| 6. Serosite: • Pleurite ou • Pericardite | - Caracterizada por história convincente de dor pleurítica, atrito auscultado pelo médico, ou evidência de derrame pleural - Documentada por ECG, atrito ou evidência de derrame pericárdico |
| 7. Comprometimento renal: • Proteinúria persistente ou • Cilindrúria anormal | - 0,5 g/dia ou 3+ - Glóbulos vermelhos, Hb granular, tubular ou mista |
| 8. Alterações neurológicas | - Convulsão (na ausência de outra causa) ou - Psicose (na ausência de outra causa) (Ver 19 síndromes definidos pela ACR) |
| 9. Alterações hematológicas: • Anemia hemolítica ou • Leucopenia ou • Linfopenia ou • Trombocitopenia | - Associada a reticulocitose - <4000/mm ³ (em ≥2 ocasiões) - <1500/mm ³ (em ≥2 ocasiões) - <100000/mm ³ (na ausência de outra causa) |
| 10. Alterações imunológicas: • Ac anti-dsDNA • Ac anti-Sm • Ac aFL (com base em:) | - Títulos anormais de Ac DNA nativo - Ac positivo para o antígeno nuclear Smith - Níveis anormais de Ac aCL, IgG ou IgM - Teste positivo para AL, por método standard ou - Teste falso-positivo para Sífilis, por no mínimo 6 meses, e confirmado por TPI ou FTA-ABS |
| 11. ANA | - Título anormal de ANA por imunofluorescência indireta ou método equivalente, em qualquer período, e na ausência de drogas associadas à síndrome de Lupus induzido por drogas |
| Legenda: Ac, Anticorpo; aCL, anticardiolipina; aFL, antifosfolipídico; AL, anticoagulante lúpico; ANA, Anticorpo antinuclear; ECG, eletrocardiograma; Hb, Hemoglobina; FTA-ABS, fluorescent treponemal antibody absorption test; TPI, Treponema Pallidum immobilisation. | |
| Adaptado de Borba et al. ⁽¹³⁾ | |

| Tabela B. Critérios de diagnóstico de Pré-eclâmpsia | |
|--|---|
| Situação antes da gravidez | Pré-eclâmpsia |
| - Sem HTA de base - Proteinúria <300 mg/dia | - HTA - Proteinúria >300 mg/dia |
| - Sem HTA de base - Proteinúria >300 mg/dia | - HTA - 2x proteinúria (24h) ou 2 x T _{Cr} (urina) |
| - Com HTA de base - Proteinúria >300 mg/dia | - Agravamento da HTA (aumento ≥ 30 e ≥ 15 na PAS e PAD, respetivamente) - 2x proteinúria |
| Legenda: HTA, hipertensão arterial; Cr, creatinina; PAD, Pressão arterial diastólica; PAS, pressão arterial sistólica. | |
| Fonte de dados: Clowse et al. ⁽⁴¹⁾ Javier et al., ⁽⁴⁹⁾ Jara et al. ⁽⁶²⁾ e Imbasciati et al. ⁽⁶⁴⁾ | |

| Tabela C. Critérios de diagnóstico de Pré-eclâmpsia segundo a OMS |
|---|
| - HTA: <ul style="list-style-type: none"> • PAS>140 ou PAD >90 |
| - Proteinúria >300 mg/24h (>20 semanas de gravidez) |
| Legenda: HTA, hipertensão arterial; Cr, creatinina; PAD, Pressão arterial diastólica; PAS, pressão arterial sistólica. |
| Fonte de dados: Clowse et al., ⁽⁴¹⁾ Javier et al., ⁽⁴⁹⁾ Jara et al. ⁽⁶²⁾ e Imbasciati et al. ⁽⁶⁴⁾ |

| Tabela D. Classificação da Pré-eclâmpsia em estadios | |
|--|---|
| LEVE | GRAVE |
| <ul style="list-style-type: none">- PAS > 140 mmHg ou PAD > 90 mmHg - Proteinúria > 300 mg/24h | <ul style="list-style-type: none">- HTA grave (PAS \geq 160 mmHg ou PAD \geq 110 mmHg) - Proteinúria > 5 g/24h - Evidência de edema pulmonar - Aumento de creatinina no soro - Oligúria - Síndrome HELLP - RCIU - Anemia hemolítica microangiopática - Aumento das enzimas hepáticas - Isquemia do SNC (cefaleias, alterações visuais, AVC) - Oligoâmnio |
| Legenda: AVC, acidente vascular cerebral; HTA, hipertensão arterial; PAD, pressão arterial diastólica; PAS, pressão arterial sistólica; RCIU, restrição do crescimento intrauterino; SNC, sistema nervoso central; | |
| Fonte de dados: Clowse et al. ⁽⁴¹⁾ e Chakravarty et al. ⁽⁴²⁾ | |

| Tabela E. Toxicidades dos fármacos usados no tratamento de doenças reumáticas, em animais e humanos | | | | | |
|---|--------------|---|--|--|---|
| Fármaco | Animais | | Humanos | | |
| | Embriotóxico | Fetal | Materno | Fetal | Fertilidade |
| Aspirina AINES | Não | Teratogénico, em elevadas doses | Não | EPCA, HTP, HIC | ND |
| GC | Não | Fenda palatina, Comportamento agressivo | RPM, HTA, Intolerância à glicose, OP, Osteonecrose | PIG, RCIU, Hipoplasia adrenal, Maturidade pulmonar fetal, Fenda palatina, Nados-mortos | ND |
| HCQ | Não | Coriorretinotoxicidade | Não | Deposição de pigmento na retina, Parésia Cocleovestibular, Doença da coluna dorsal, Retardo mental | ND |
| Sulfasalazina | ND | Teratogénico em ratos | Não | Fenda palatina, Coartação da Aorta, macrocefalia, Oligoespermia, Kernicterus (se administrada próxima do parto) | Não afeta mulheres |
| AZA | Sim | Anormalidades esqueléticas, Fenda palatina, Desenvolvimento tímico e Hematopoiese reduzidos | ND | Redução fertilidade nos bebés, RCIU (>40%), Prematuridade, INT | Pode interferir com o DIU |
| CSA | Sim | Dano das células tubulares renais | IR | AE, RCIU, prematuridade. | ND |
| MMF | ND | ND | ND | Dedos mínimos curtos* | ND |
| MTX | Sim | Anormalidades esqueléticas, Fenda palatina | Aborto espontâneo | Embriotóxico, Anormalidades esqueléticas e faciais, Fenda palatina, Hidrocefalia | Efeito a longo prazo raro, em mulheres |
| CYC | Sim | PIG, Anormalidades esqueléticas, Fenda palatina, Exoftalmia, Redução da fertilidade | Redução da fertilidade em mulheres e homens | PIG, Anormalidades dos membros, Agenesia artérias coronárias, tumores neonatais. Relatados alguns possíveis efeitos a longo prazo♣ | Mulheres >25 anos, maior risco de infertilidade |

Legenda: AE, aborto espontâneo; AINES, anti-inflamatórios não esteroides; AZA, azatioprina; CI, contraindicado; CSA, ciclosporina A; CYC, ciclofosfamida; DIU, Dispositivo intrauterino; EPCA, Encerramento prematuro do canal arterial; GC, glucocorticóides; HCQ, hidroxicloroquina; HIC, Hemorragia intracraniana; HTA, hipertensão arterial; HTP, hipertensão pulmonar; INT, Imunossupressão Neonatal Transitória; IR, insuficiência renal; MMF, micofenolato mofetil; MTX, metotrexato; ND, não disponível; OP, osteoporose; PIG, pequeno para a idade gestacional; RCIU, restrição crescimento uterino; RPM, ruptura prematura de membranas.

*Num caso em que foi usada durante a gravidez de uma paciente com transplante renal, o bebé nasceu prematuro com hipoplasia ungueal e dedos mínimos curtos.

♣Gémeos masculinos com Cancro papilar da tiróide (aos 11 anos) e Neuroblastoma (aos 14 anos).

Adaptado de: Hochberg MC ⁽⁸⁷⁾

| Tabela F. Categorias dos fármacos na gravidez segundo a FDA | |
|---|--|
| Categoria FDA | Definição |
| A | <ul style="list-style-type: none"> • <u>Estudos controlados não demonstram risco</u> <p>Estudos controlados adequados em grávidas não demonstraram risco para o feto.</p> |
| B | <ul style="list-style-type: none"> • <u>Sem evidência de risco em humanos</u> <p>Ou os achados em animais mostraram risco mas os achados em humanos não, ou, se não foram efetuados estudos humanos adequados, os achados em animais são negativos.</p> |
| C | <ul style="list-style-type: none"> • <u>O risco não pode ser descartado</u> <p>Estudos em humanos inexistentes e os resultados de estudos em animais ou são positivos para risco fetal, ou são inexistentes. Contudo, os benefícios potenciais podem justificar o risco potencial.</p> |
| D | <ul style="list-style-type: none"> • <u>Evidência positiva de risco</u> <p>Dados investigacionais ou pós-comercialização reportam risco para o feto. Contudo, os benefícios potenciais podem superar possíveis riscos.</p> |
| X | <ul style="list-style-type: none"> • <u>Contraindicados na gravidez</u> <p>Estudos em animais ou humanos, ou dados investigacionais ou pós-comercialização, demonstraram risco fetal, que, claramente supera qualquer benefício possível ao paciente.</p> |
| Legenda: FDA, Food and Drug Administration. | |
| Adaptado de Hochberg et al. ⁽⁸⁷⁾ | |
| Outras fontes: Keeling et al., ⁽⁵⁰⁾ Falcão et al. ⁽⁵²⁾ e Bermans et al. ⁽⁵⁹⁾ | |