

Atualização em Lúpus Eritematoso Sistêmico, Síndrome Antifosfolípide e Gravidez

Update on Systemic Lupus Erythematosus, Antiphospholipid Syndrome and Pregnancy

Seleção de artigos e comentários feitos por

Boris Afonso Cruz⁽¹⁾

Lúpus eritematoso sistêmico (LES) é uma doença de apresentação variável, mais incidente em mulheres e com fisiopatologia complexa. Dentre outros mecanismos, descreve-se a participação de fatores hormonais e predisposição para eventos tromboembólicos e morbidade obstétrica, principalmente quando da presença de anticorpos antifosfolípidos. A influência da gestação no LES (de modo recíproco) é alvo de recorrente discussão científica, notadamente quanto à interferência na atividade inflamatória da doença e à morbidade obstétrica associada à síndrome antifosfolípide. Publicamos neste número uma seleção de artigos da literatura médica recente sobre LES, síndrome antifosfolípide e gestação, incluindo informações sobre epidemiologia, fisiopatologia e abordagem terapêutica destas condições clínicas.

Empson M, Lassere M, Craig J, Scott J: *Prevention of recurrent miscarriage for women with antiphospholipid antibody or lupus anticoagulant* (Prevenção de aborto recorrente em mulheres com anticorpos antifosfolípidos ou lúpus anticoagulante). Cochrane Database of Systematic Reviews (2): 2005 (no prelo). Instituição: Department of Clinical Immunology, Auckland Hospital, Auckland, Nova Zelândia

Os autores realizaram metanálise de ensaios clínicos randomizados ou *quasi*-randomizados sobre intervenções terapêuticas em mulheres com história de perda fetal e positividade para anticorpos antifosfolípidos. Foram incluídos 13 estudos com 849 participantes. Existiram limitações como viés de seleção e variação das características dos pacientes entre os ensaios clínicos. No entanto, os autores puderam concluir que a combinação de heparina não fracionada e aspirina em dose baixa é eficaz em reduzir a perda fetal em comparação à aspirina isoladamente [Risco relativo (RR) = 0,46 intervalo de confiança 95% (IC95%) 0,29-0,71; dois ensaios com 140 pacientes]. Não existiu diferença estatisticamente significativa entre a combinação de heparina de baixo peso molecular e aspirina e aspirina isoladamente (RR = 0,78; IC95% 0,39-1,57; um ensaio com 98 partici-

pantes). Três ensaios com aspirina isoladamente não mostraram redução da perda fetal e um ensaio com prednisona associado à aspirina mostrou maior incidência de prematuridade e diabetes gestacional, sem benefício terapêutico. Dois ensaios (n = 58) comparando imunoglobulina humana endovenosa associada ou não à heparina não-fracionada e aspirina, mostraram maior incidência de perda fetal e parto prematuro quando comparado com heparina-não fracionada ou heparina de baixo peso molecular e aspirina (RR = 2,51; IC95% 1,27-4,95). Os autores concluem que heparina não-fracionada associada à aspirina pode reduzir em 54% a perda fetal em mulheres com história de aborto e anticorpos antifosfolípidos. Ensaios randomizados maiores são necessários para avaliar as diferenças entre heparina-não fracionada e heparina de baixo peso molecular.

1. Serviço de Reumatologia do Biocor Instituto, Nova Lima, MG, Brasil.

Rahman FZ, Rahman J, Al-Suleiman SA, Rahman MS: *Pregnancy outcome in lupus nephropathy* (Evolução de gestação em nefropatia lúpica). Arch Gynecol Obst 271: 222-6, 2005. Instituição: Department of Medicine, The Whittington Hospital, Highgate Hill, Londres, Reino Unido.

Os autores analisaram retrospectivamente 55 gestações em 24 pacientes, divididas em um grupo no qual a doença estava quiescente (36 gestações em 11 pacientes) e um grupo onde existiam sinais de atividade inflamatória quando da concepção (19 gestações em 8 pacientes). No primeiro grupo, 11 gestações alcançaram o parto a termo, sem complicações. Houve nove abortos espontâneos, seis partos prematuros, três casos de crescimento intra-uterino restrito (CIUR) e dois casos de morte fetal. No segundo grupo, 3 gestações chegaram a termo sem complicações. Houve seis abortos espontâneos e 10 pacientes evoluíram com doença

específica da gravidez. Três gestações evoluíram com CIUR, duas com morte fetal, além de uma com morte neonatal. Duas pacientes deste grupo evoluíram para o óbito: a primeira por atividade inflamatória da doença refratária, três dias após o parto e a segunda por insuficiência renal dois meses após cesariana. A perda fetal total foi de 38,2% e a taxa de morte perinatal 150/1.000 partos. Os autores entendem que, mesmo existindo risco alto de perda fetal em pacientes com nefrite lúpica, a evolução da gestação é favorável em mulheres cuja doença esteja controlada quando da concepção.

Costedoat-Chalumeau N, Amoura Z, Huong du LT, Lechat P, Piette JC: *Safety of hydroxychloroquine in pregnant patients with connective tissue diseases. Review of the literature* (Segurança de hidroxyclo-roquina em pacientes gestantes com doenças do tecido conjuntivo) Autoimmunity Reviews 4: 111-5, 2005. Instituição: Service de Medecine Interne, Centre Hospitalier Universitaire Pitie-Salpetriere, Paris, França.

Em revisão da literatura, os autores comentam que a gestação *per se* pode piorar a atividade inflamatória do LES e que a suspensão de hidroxyclo-roquina no início da gestação pode predispor a exacerbação da doença. Já existem cerca de 250 gestações documentadas, em que o uso de hidroxyclo-roquina não trouxe malformação fetal. Não há

evidências de ototoxicidade ou toxicidade retiniana. Ainda que não existam muitos relatos sobre o uso de antimaláricos e lactação, a quantidade desta substância excretada no leite materno é pequena, pelo que os autores entendem que antimaláricos devem ser mantidos durante a gestação e amamentação.

Le Thi Thuong D, Tieulie N, Costedoat N, et al: *The HELLP syndrome in the antiphospholipid syndrome: retrospective study of 16 cases in 15 women* (Síndrome HELLP em Síndrome Anti-fosfolípide: estudo retrospectivo de 16 casos em 15 mulheres). Ann Rheum Dis 64: 273-8, 2005. Instituição: Service de Medecine Interne, Centre Hospitalier Universitaire Pitie-Salpetriere, Paris, França.

Síndrome HELLP descreve uma forma de microangiopatia trombótica da gravidez em que ocorre anemia hemolítica intravascular, elevação de enzimas hepáticas e trombocitopenia, associadas à disfunção multiorgânica grave. Nesse estudo, os autores analisam 16 casos de síndrome HELLP em 15 pacientes com síndrome antifosfolípide. Em dez casos, a síndrome apresentou-se como “completa” e em seis como “parcial”. Sete casos ocorrem no segundo trimestre de gestação (o mais precoce em 18 semanas); sete casos no terceiro trimestre e dois casos após o parto. Houve pré-eclampsia em seis casos e eclampsia em cinco. A evo-

lução das gestações foi de: nascidos vivos n = 8; natimortos n = 2 e morte fetal n = 2. Nove pacientes tinham síndrome antifosfolípide primária (em sete sem tratamento prévio) e seis secundária ao LES. Em seis casos, a síndrome HELLP foi a manifestação inicial da síndrome antifosfolípide primária. Seis mulheres tiveram sete gestações subsequentes, 3-6 anos após a gravidez complicada pela síndrome HELLP. Em duas pacientes tratadas com combinação de prednisona, antimalárico e enoxaparina, uma delas associada à aspirina, houve recorrência da síndrome HELLP. Quatro mulheres tratadas com heparina e aspirina tiveram cinco gestações

sem intercorrências. Os autores comentam que síndrome HELLP associa-se à síndrome antifosfolípide primária, podendo ser a primeira manifestação desta condição clínica.

O tratamento combinando heparina e aspirina parece ser eficaz na prevenção da recorrência desta grave complicação obstétrica.

Molad Y, Borkowski T, Monselise A, et al: *Maternal and fetal outcome of lupus pregnancy: a prospective study of 29 pregnancies* (Evolução materna e fetal em gestação lúpica: estudo prospectivo de 29 gestações) *Lupus* 14: 145-51, 2005. Instituição: Rabin Medical Center, Beilinson Campus, Petah Tiqva, Israel.

O objetivo deste estudo foi avaliar fatores de risco pré-gestacionais e durante a gravidez para evolução fetal ou materna adversa em gestantes com LES. Vinte mulheres com idade média de $29,5 \pm 4,7$ anos e tempo de doença $6,3 \pm 6,5$ anos tiveram 29 gestações avaliadas prospectivamente. Vinte e duas gestações (75,9%) terminaram em fetos nascidos vivos. Parto prematuro ocorreu em 17,4%; CIUR em 50%; doença hipertensiva específica da gravidez em 8% e pré-eclampsia em 3,7% dos casos. Seis gestações (20,7%) terminaram em abortos espontâneos. Evolução desfavorável dos partos de nascidos vivos relacionou-se à hipoalbuminemia pré-gestacional, títulos elevados de anti-DNA e diabetes melito. Abortos espontâneos se associaram

à hipoalbuminemia, positividade de anticorpos anticardiolipina IgA, positividade de anti-Beta-2-glicoproteína I, anti-La e, inversamente, ao número de filhos da gestante. Em seis pacientes houve exacerbação da doença após a gestação. Os fatores de risco incluíram índice SLEDAI alto antes da gestação, hipoalbuminemia, proteinúria, títulos elevados de anti-DNA e tratamento com prednisona e hidroxicloroquina (provavelmente com viés pela necessidade de tratamento de pacientes com maior atividade da doença). Os autores concluem que, a despeito do índice elevado de morbidade obstétrica e de exacerbação da doença, a evolução da gestação representa um risco relativamente baixo para a maior parte das mulheres com LES.

Clowse ME, Magder LS, Witter F, Petri M: *The impact of increased lupus activity on obstetric outcomes* (O impacto de atividade aumentada do lúpus e evolução obstétrica). *Arthritis Rheum* 52: 514-21, 2005. Instituição: Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, Estados Unidos.

Com o objetivo de avaliar o impacto da atividade do LES na evolução obstétrica, os autores notaram a atividade da doença medida em uma escala analógica visual nas visitas das pacientes, agrupadas a cada trimestre de gestação. Fatores de confusão como aspectos clínicos do lúpus, nefrite lúpica e positividade de anticorpos antifosfolípidos foram incluídas na análise univariada. Duzentas e sessenta e sete gestações foram observadas prospectivamente entre 1987 e 2002. Destas, 229 (87,5%) resultaram em nascidos vivos. Maior atividade do lúpus ocorreu em 57 gestações (21%). Em comparação com o grupo de pacientes com menor atividade da

doença, as gestantes com maior atividade do lúpus tiveram menor proporção de gestações terminadas em nascidos vivos (77% vs. 88%; $p = 0,063$) e parto normal a termo (26% vs. 61%; $p < 0,001$). Maior atividade da doença no primeiro e segundo trimestres causou um aumento de 3 vezes o número de perda fetal (abortos e mortalidade perinatal). Os autores reforçam a importância da monitorização da atividade da doença antes da concepção e durante a gestação, sugerindo a pronta intervenção quando da evidência de exacerbação da doença, entendendo que esta estratégia tem impacto na morbidade obstétrica relacionada à doença.

Tandon A, Ibanez D, Gladman D, Urowitz MB: *The Effect of Pregnancy on Lupus Nephritis* (Efeito da gestação na nefrite lúpica). *Arthritis Rheum* 50: 3941-6, 2004. Instituição: Toronto Western Hospital, Toronto, Ontario, Canadá.

Para avaliar o efeito da gestação em pacientes com nefrite lúpica, os autores estudaram 78 gestações em 53 portadoras

dessa patologia, seguidas prospectivamente na coorte do serviço e pareadas por idade no início da gestação com 78

pacientes com nefrite lúpica não gestantes como grupo controle. Atividade renal foi definida como sedimento urinário ativo e/ou proteinúria e mudanças nestes parâmetros foram avaliadas durante o período do estudo. Os pares foram avaliados por 12 meses, incluindo 3 meses do período pré-concepção e 9 meses da gestação propriamente dos casos. Informações sobre atividade renal foram obtidas para 74 pares. Ativação da doença renal ocorreu em 33 gestações (44,6%) e 31 controles (41,9%). Níveis séricos

de creatinina foram analisados em 75 pares, nos quais se verificou estabilidade da função renal em 62 gestantes (82,7%) e 57 pacientes do grupo controle (76%). Quanto ao tratamento, não existiu diferença na dose de corticóide, mas as pacientes gestantes receberam menor quantidade de imunossuppressores. A partir destes dados, os autores entendem que, de uma maneira geral, as modificações na doença renal do lúpus durante a gravidez não são diferentes do que acontece em pacientes não gestantes.

Mok MY, Leung PY, Lao TH, et al: *Clinical predictors of fetal and maternal outcome in Chinese patients with systemic lupus erythematosus* (Preditores clínicos de evolução fetal e materna em pacientes chinesas com lúpus eritematoso sistêmico). *Ann Rheum Dis* 63: 1705-6, 2004. Instituição: Department of Medicine and Department of Obstetrics and Gynaecology, Queen Mary Hospital, Hong Kong, China.

Noventa e uma gestações e 66 pacientes com LES, acompanhadas na coorte do Hospital Queen Mary, no período de 1982 a 1996, foram estudadas. Anticorpos anti-cardiolipinas estavam presentes em 18 pacientes (27%) e 33 (41%) tinham história de nefrite lúpica. Perda fetal ocorreu em 11 gestações (12%) e estava associada à positividade sérica do anti-Ro/SSA ($p = 0,04$) e anti-La/SSB ($p = 0,007$) e proteinúria significativa na concepção ($p = 0,03$). Anticorpos antifosfolípidos não se associaram a uma perda fetal isolada, mas eram mais prevalentes em pacientes com abortos recorrentes ($p = 0,008$), sendo a presença de anticoagulante lúpico o fator preditivo mais forte (OR = 23,3;

$p = 0,002$). Morbidade fetal ocorreu em 27/80 (34%) nascidos vivos, incluindo 13 partos prematuros e 14 gestações com CIUR. Houve associação estatisticamente significativa entre parto prematuro e proteinúria durante a gestação ($p = 0,006$) e exacerbação da doença durante a gestação ($p = 0,001$). CIUR associou-se ao lúpus em atividade 6 meses antes ($p = 0,01$) e no período da concepção ($p = 0,02$). Em 8/80 casos (10%) houve pré-eclampsia, nestes estudos sem associação específica a fatores clínicos ou laboratoriais. Os autores concluem que em pacientes com bom controle da doença, a evolução da gestação é favorável.

Park MC, Park YB, Jung SY, Chung IH, Choi KH, Lee SK: *Risk of ovarian failure and pregnancy outcome in patients with lupus nephritis treated with intravenous cyclophosphamide pulse therapy* (Risco de insuficiência ovariana e evolução de gestação em pacientes com nefrite lúpica tratada com ciclofosfamida em pulsoterapia) *Lupus* 13: 569-74, 2004. Instituição: Department of Internal Medicine, Institute for Immunology and Immunologic Diseases, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Coréia.

Com o objetivo de avaliar o efeito de pulsoterapias com ciclofosfamida na função ovariana e evolução de gestações subsequentes, 67 mulheres com nefrite lúpica foram estudadas quanto a dados clínicos e laboratoriais, SLEDAI como índice de atividade da doença, índices de dano quando do início da ciclofosfamida venosa, dose e número de pulsos de ciclofosfamida e evoluções fetal e das gestações. Durante seguimento de $74,4 \pm 20,6$ meses, amenorréia ocorreu em 25 pacientes (37,3%) e manteve-se como permanente em 10 pacientes (14,9%). Houve 19 gestações em 13 mulheres após o uso da ciclofosfamida. Dezessete gestações chegaram

ao final sem complicações. Duas gestações terminaram em abortamento. Análise multivariada mostrou que idade maior, índice de dano maior no início da ciclofosfamida e maior dose acumulada são fatores de risco para falência ovariana. Amenorréia por qualquer período esteve associada à interrupção da gestação neste estudo. Os autores entendem que após a suspensão da ciclofosfamida, é possível que pacientes com nefrite lúpica tenham gestações com prognóstico favorável, sendo história de amenorréia associada à ciclofosfamida um fator de risco para interrupção da gestação.

Østensen M: *Disease specific problems related to drug therapy in pregnancy* (Problemas específicos das doenças relacionados a terapia medicamentosa em gestação). *Lupus* 13: 746-50, 2004. Instituição: Department of Rheumatology, Clinical Immunology and Allergy, University Hospital of Berne, Berna, Suíça.

Nesse artigo de revisão, a autora discute as evidências de segurança dos tratamentos para doenças reumáticas durante a gestação. Antiinflamatórios não-hormonais não são teratogênicos, mas no final da gestação podem se associar a efeitos adversos renais e cardíacos. O mesmo perfil de efeito adverso pode ser esperado com inibidores específicos da ciclo-oxigenase 2, motivo por que a autora sugere sua suspensão até a 32ª semana de gestação. Corticóides são usados com frequência, mas em doses maiores estão associados defeitos do palato e lábio leporino, razão pela qual, em doses maiores, devem ser evitados no primeiro trimestre.

Hidroxicloroquina e sulfasalazina têm o melhor perfil de segurança na gestação. Azatioprina e ciclosporina podem ser usadas, desde que sejam necessárias para o controle da atividade inflamatória da doença. Não existem dados suficientes sobre a segurança do uso de micofenolato mofetil e terapia anti-TNF na gestação. Suspensão profilática antes da gestação é mandatória para leflunomide e citostáticos como metotrexato e ciclofosfamida. Orientação antes da concepção e monitorização adequada auxiliam a estabelecer o tratamento necessário para o melhor benefício da mãe e do feto.

Doria A, Ghirardello A, Iaccarino L, et al: *Pregnancy, cytokines, and disease activity in systemic lupus erythematosus* (Gestação, citocinas e atividade da doença em lúpus eritematoso sistêmico). *Arthritis Care Res* 5 1: 989-95, 2004. Instituição: University of Padova, Padova, Itália.

Para avaliar o envolvimento de determinadas citocinas e receptores solúveis na resposta humoral de pacientes com lúpus durante a gestação, os autores estudaram prospectivamente o soro de 17 pacientes com lúpus e oito mulheres saudáveis como grupo controle, durante a gestação. Em soro obtido até três meses antes da gestação, nas semanas 9, 17 e 29 das gestações e um mês após o parto, foram dosados interleucina (IL) 10, IL-6, receptor solúvel de TNF p55 (sTNFR I) e p75 (sTNFR II). Foi utilizado o ECLAM como medida da atividade da doença. Os níveis séricos de IL-10 foram maiores nas pacientes com LES antes da concepção e durante a gestação ($p < 0,0001$), sem variação entre os

trimestres. Os níveis de IL-6 não aumentaram no terceiro trimestre das gestações das pacientes lúpicas, como ocorrido nas gestantes do grupo controle. Não houve diferença estatisticamente significativa nos níveis de sTNFR I e sTNFR II entre as pacientes com lúpus e as gestantes do grupo controle, mas nas pacientes lúpicas com maior atividade da doença os níveis de sTNFR I e IL-10 foram significativamente maiores em comparação com as pacientes com menor atividade inflamatória ($p = 0,03$ e $p = 0,01$, respectivamente). Os autores entendem que a elevação de IL-10 seria constitutiva no lúpus, reforçando a idéia de polarização para padrão de citocinas TH2 ainda maior na gestação.

A evolução do conhecimento em reumatologia vem mostrando que, ao contrário do que outrora se pensava, LES não deve ser entendido como uma limitação à gestação. A melhor caracterização de fatores prognósticos e o entendimento de determinados mecanismos fisiopatológicos permitem o desenvolvimento de estratégias de prevenção e abordagem da morbidade materna e fetal em gestações de pacientes com lúpus. Sabendo-se que a concepção não necessariamente agrava a doença, estudos em diferentes populações mostram índices maiores que 80% de êxito nas gestações destas pacientes. A monitorização clínica, o tratamento adequado e principalmente o planejamento são artifícios eficazes que a medicina tem hoje, para garantir às mulheres com LES seu direito natural à maternidade.