

UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

**PERFIL GESTACIONAL EM UMA COORTE DE GESTANTES COM LÚPUS
ERITEMATOSO SISTÊMICO DE UM HOSPITAL UNIVERSITÁRIO**

ISADORA RIBEIRO VIANA BRITO

UBERLÂNDIA

2023

ISADORA RIBEIRO VIANA BRITO

**PERFIL GESTACIONAL EM UMA COORTE DE GESTANTES COM LÚPUS
ERITEMATOSO SISTÊMICO DE UM HOSPITAL UNIVERSITÁRIO**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Uberlândia, como requisito parcial para obtenção do título de mestre em Ciências da Saúde.

Área de concentração: Ciências da Saúde.

Orientador: Prof. Dr. João Lucas O'Connell

UBERLÂNDIA

2023

Ficha Catalográfica Online do Sistema de Bibliotecas da UFU
com dados informados pelo(a) próprio(a) autor(a).

B862
2023

Brito, Isadora Ribeiro Viana, 1992-
Perfil gestacional em uma coorte de gestantes com
lúpus eritematoso sistêmico de um hospital universitário
[recurso eletrônico] / Isadora Ribeiro Viana Brito. -
2023.

Orientador: João Lucas O'Connell.

Coorientador: Roberto Ranza.

Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal de
Uberlândia, Pós-graduação em Ciências da Saúde.

Modo de acesso: Internet.

Disponível em: <http://doi.org/10.14393/ufu.di.2024.15>

Inclui bibliografia.

1. Ciências médicas. I. O'Connell, João Lucas ,1975-,
(Orient.). II. Ranza, Roberto,1955-, (Coorient.). III.
Universidade Federal de Uberlândia. Pós-graduação em
Ciências da Saúde. IV. Título.

CDU: 61

Bibliotecários responsáveis pela estrutura de acordo com o AACR2:

Gizele Cristine Nunes do Couto - CRB6/2091
Nelson Marcos Ferreira - CRB6/3074



UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA
 Coordenação do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde - Profissional
 Av. Amazonas esquina com Rua Acre, S/N, Bloco 2E, Sala 210 - Bairro Umarama, Uberlândia-MG, CEP 38400-902
 Telefone: (34) 3225-8628 - ppcsa@famed.ufu.br



ATA DE DEFESA - PÓS-GRADUAÇÃO

Programa de Pós-Graduação em:	Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde - Profissional				
Defesa de:	Dissertação de Mestrado Profissional Nº 11 /PPGCS				
Data:	20.12.2023	Hora de início:	09:00	Hora de encerramento:	11:20
Matrícula do Discente:	12112PSC008				
Nome do Discente:	Isadora Ribeiro Viana Brito				
Título do Trabalho:	PERFIL GESTACIONAL EM UMA COORTE DE GESTANTES COM LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO DE UM HOSPITAL TERCIÁRIO BRASILEIRO				
Área de concentração:	Ciências da Saúde				
Linha de pesquisa:	PROMOÇÃO DA SAÚDE				
Projeto de Pesquisa de vinculação:	AVALIAÇÃO DA PREVALÊNCIA DAS DOENÇAS CARDIOVASCULARES EM DIVERSOS GRUPOS POPULACIONAIS EM AMBIENTE AMBULATORIAL E/OU HOSPITALAR E AVALIAÇÃO DE ESTRATÉGIAS INDIVIDUALIZADAS PARA PROMOÇÃO DA SAÚDE NESTAS POPULAÇÕES.				

Reuniu-se em web conferência pela plataforma Google Meet, em conformidade com a PORTARIA Nº 36, DE 19 DE MARÇO DE 2020 da COORDENAÇÃO DE APERFEIÇOAMENTO DE PESSOAL DE NÍVEL SUPERIOR - CAPES, pela Universidade Federal de Uberlândia, a Banca Examinadora, designada pelo Colegiado do Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde, assim composta: Professores Doutores: Cláudia Maria Rassi (PUC/GO), Carlos Henrique Martins da Silva (UFU) e João Lucas O'Connell (UFU) orientador da candidata.

Iniciando os trabalhos a presidente da mesa, Dr. João Lucas O'Connell, apresentou a Comissão Examinadora e a candidata, agradeceu a presença do público, e concedeu a Discente a palavra para a exposição do seu trabalho. A duração da apresentação do Discente e o tempo de arguição e resposta foram conforme as normas do Programa.

A seguir o senhor(a) presidente concedeu a palavra, pela ordem sucessivamente, aos(às) examinadores(as), que passaram a arguir o(a) candidato(a). Ultimada a arguição, que se desenvolveu dentro dos termos regimentais, a Banca, em sessão secreta, atribuiu o resultado final, considerando o(a) candidato(a):

Aprovada.

Esta defesa faz parte dos requisitos necessários à obtenção do título de Mestre.

O competente diploma será expedido após cumprimento dos demais requisitos, conforme as normas do Programa, a legislação pertinente e a regulamentação interna da UFU.

Nada mais havendo a tratar foram encerrados os trabalhos. Foi lavrada a presente ata que após lida e achada conforme foi assinada pela Banca Examinadora.



Documento assinado eletronicamente por **João Lucas O'connell, Professor(a) do Magistério Superior**, em 20/12/2023, às 11:22, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



Documento assinado eletronicamente por **Carlos Henrique Martins da Silva, Professor(a) do Magistério Superior**, em 20/12/2023, às 11:23, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



Documento assinado eletronicamente por **Cláudia Maria Rassi, Usuário Externo**, em 20/12/2023, às 16:31, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site https://www.sei.ufu.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **5058645** e o código CRC **EA27215C**.

DEDICATÓRIA

*Ao meu querido marido Rodrigo, por todo apoio e compreensão.
Aos meus pais e irmã, que sempre me incentivam na busca por conhecimento.*

AGRADECIMENTOS

À Deus que sempre esteve ao meu lado me protegendo e abençoando em todos os momentos.

Ao Prof. Dr. João Lucas O'Connell pelo apoio e paciência durante a elaboração deste trabalho.

Ao Prof. Dr. Carlos Henrique Martins pelas excelentes considerações feitas na banca de qualificação.

À Profa. Dra. Cláudia Maria Rassi por gentilmente ter aceitado fazer parte desta banca de defesa.

À Mariana e Elziane por todo o apoio científico, incentivo e suporte para sanar as dúvidas e contribuir para elaboração do trabalho.

*“Feliz aquele que transfere o que sabe
e aprende o que ensina”
Cora Coralina*

RESUMO

Introdução: O Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) acomete, preferencialmente, mulheres em idade reprodutiva, em uma proporção de 9:1. A gravidez predispõe à atividade da doença, que leva a desfechos gestacionais negativos tanto maternos quanto fetais. **Objetivos:** Descrever os desfechos das gestantes com LES atendidas em um hospital terciário e estudar o impacto da atividade e do tratamento da doença no período gestacional e de puerpério. **Métodos:** Foram incluídas 40 gestações, de 39 mulheres, com LES, atendidas no Hospital da Universidade Federal de Uberlândia, Minas Gerais, Brasil. Foi utilizada uma série temporal de seis anos (banco de dados de janeiro de 2017 a maio de 2023) e foram avaliados desfechos gestacionais relacionados à atividade de doença e uso de medicações imunomoduladoras. **Resultados:** A taxa de perda fetal foi de 20% e a taxa de hospitalização materna foi de 42,5%. A atividade de doença foi relacionada a prematuridade ($p=0,009$) e recém-nascidos com baixo peso para idade gestacional ($p=0,033$). A dose de corticóide foi maior no grupo com atividade de doença e se relacionou com a redução da idade gestacional no parto ($p=0,019$). **Conclusão:** O controle da doença é fundamental para evitar desfechos gestacionais negativos. Os dados deste estudo podem contribuir para o desenvolvimento de protocolos locais para o manejo do LES durante a gravidez.

Palavras-chave: Gravidez, Lúpus Eritematoso Sistêmico, Saúde reprodutiva, Saúde da mulher

ABSTRACT

Introduction: Systemic Lupus Erythematosus (SLE) preferentially affects women of reproductive age, in a ratio of 9:1. Pregnancy predisposes to disease activity, which leads to negative maternal and fetal pregnancy outcomes. **Objectives:** Describe the outcomes of pregnant women with SLE treated at a tertiary hospital and study the impact of disease activity and treatment during the gestational and postpartum period. **Methods:** 40 pregnancies were included, from 39 women, with SLE, treated at the hospital of the federal university of Uberlândia in Minas Gerais, Brazil. A six-year time series was used (database from January 2017 to May 2023) and gestational outcomes related to disease activity and use of immunomodulatory medications were evaluated. **Results:** The fetal loss rate was 20% and the maternal hospitalization rate was 42.5%. Disease activity was related to prematurity ($p=0.009$) and newborns with low weight for gestational age ($p=0.033$). The dose of corticosteroids was higher in the group with disease activity and was related to a reduction in gestational age at birth ($p=0.019$). **Conclusion:** Controlling the disease is essential to avoid negative pregnancy outcomes. Data from this study can contribute to the development of local protocols for managing SLE during pregnancy.

Keywords: Pregnancy, Systemic Lupus Erythematosus, Reproductive health, Women's health.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Critérios do ACR para classificação de LES (revisado em 1997)	17
Tabela 2. Critérios de classificação de LES segundo SLICC 2012.....	18
Tabela 3. Critérios de classificação do LES segundo o EULAR/ACR de 2019	19
Tabela 4. Classificação de Gillian de lesões cutâneas associadas ao lúpus eritematoso	21
Tabela 5. Classificação da glomerulonefrite do LES segundo a Sociedade Internacional de Nefrologia/Sociedade de Patologia renal, 2023.	25
Tabela 6. Manifestações Neuropsiquiátricas do LES segundo o comitê de nomenclatura do ACR.....	26
Tabela 7. Comparação do SELENA/SLEDAI com SLEPDAI e suas modificações para a gestação no LES.....	27

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACR	<i>American College of Rheumatology</i>
ANA	Anticorpos anti-núcleo
Anti DNAds	Anticorpo anti-DNA dupla hélice
Anti SM A	Anticorpo anti-Smith
Anti SSA	Anticorpo <i>anti-Sjögren's syndrome type A</i>
Anti SSB	Anticorpo <i>anti-Sjögren's syndrome type B</i>
BlyS	<i>B Lymphocyte Stimulator</i>
C3	Componente C3 do complemento
C4	Componente C3 do complemento
CAAE	Certificado de Apresentação de Apreciação Ética
CD	<i>Cluster of differentiation</i>
CH50	Atividade total do complemento
CID	Código Internacional de Doenças
DNase1	Desoxirribonuclease I
ECG:	Eletrocardiograma
EULAR	<i>European League Against Rheumatism</i>
FAN	Fator antinuclear
LES	Lúpus Eritematoso Sistêmico
IC	Intervalo de confiança
IFN γ	Interferon gama
Ig	Imunoglobulina
IL	Interleucina
IMC	Índice de Massa Corpórea
MHC	Complexo de Histocompatibilidade
Mrna	RNA mensageiro
OMS	Organização Mundial de Saúde
OR	Odds Ratio
PATCH	<i>Preventive Approach To Congenital Heart Block with Hydroxychloroquin</i>
PROMISSE Cohort of Lupus Patients	Predictors of Pregnancy Outcome in a Prospective, Multicethni Cohort of Lupus Patients
RCIU	Restrição do crescimento intrauterino

RR	Risco Relativo
RE	Receptor de estrogênio
SAF	Síndrome do Anticorpo Fosfolípide
SLEPDAI	<i>Systemic Lupus Erythematosus Pregnancy Disease Activity Index</i>
SLICC	<i>Systemic Lupus International Collaborating Clinics</i>
TCLE	Termo de consentimento livre e esclarecido
Th	Células T helper
TNF	Fator de necrose tumoral
TPMT	Enzima tiopurina metiltransferase
TREX1	<i>Three prime repair exonuclease 1</i>
VDRL	Pesquisa laboratorial de Sífilis
UFU	Universidade Federal de Uberlândia

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	15
1.1 O Lúpus Eritematoso Sistêmico.....	15
1.2 Classificação	16
1.3 Quadro clínico	20
1.3.1 Manifestações cutâneas.....	21
1.3.2 Manifestações musculoesqueléticas	23
1.3.3 Manifestações hematológicas.....	23
1.3.4 Manifestações cardíacas e pulmonares	24
1.3.5 Manifestações renais	24
1.3.6 Manifestações neuropsiquiátricas.....	25
1.4 LES da gestação	26
1.5 Índices de atividade de doença	27
1.6 Tratamento	28
1.6.1 Corticoesteróides	28
1.6.2 Hidroxicloroquina	29
1.6.3 Azatioprina	29
1.6.4 Metotrexato.....	30
1.6.5 Micofenolato.....	30
1.6.6 Ciclofosfamida.....	30
1.6.7 Belimumabe.....	31
1.6.8 Outros medicamentos: Ciclosporina, Tacrolimus e Talidomida.....	31
2 REVISÃO DA LITERATURA.....	32
2.1 Alterações e desfechos gestacionais no LES	32
3 OBJETIVOS.....	35
3.1 Objetivo principal	35
3.2 Objetivos secundários	35
4 ARTIGO.....	36
5 REFERÊNCIAS.....	69

1 INTRODUÇÃO

1.1 O Lúpus Eritematoso Sistêmico

O termo *lúpus* (do latim, lobo) foi usado pela primeira vez no século XIII para descrever lesões cutâneas erosivas na face [1]. O lúpus eritematoso sistêmico (LES) é uma doença inflamatória crônica, autoimune, de causa desconhecida, decorrente de um desequilíbrio do sistema imunológico e da produção de autoanticorpos, que são direcionados contra inúmeras proteínas celulares, levando à formação de imunocomplexos, que se depositam nos tecidos [2-3]. Entre os distúrbios da regulação imune está o aumento da expressão de interferon alfa, redução do número de células T citotóxicas e supressoras, aumento do número e atividade dos linfócitos T CD4+ (*helper*) com ativação policlonal de células B autorreativas [3].

Os anticorpos antinucleares (ANA), também chamados de fator antinuclear (FAN), são os mais característicos do LES e estão presentes em pelo menos 95% dos pacientes com a doença [1-2]. Anticorpos como o anti-DNA de dupla hélice (dsDNA), anti-Smith (anti-Sm), *anti-Sjögren's syndrome type A* (anti-SSA) e *anti-Sjögren's syndrome type B* (anti-SSB) são menos frequentes, porém, cada um deles pode associar-se a diferentes especificidades e painel clínico dentro do espectro da doença [1-2]. Ou seja, há vários fenótipos de LES (não mutuamente excludentes) que foram reconhecidos com base na ocorrência de características clínicas associadas à autoanticorpos específicos. O anti-dsDNA é mais associado a nefrite lúpica, o anti-SSA ao lúpus cutâneo subagudo e síndrome de Sjogren e o anti-U1-ribonucleoproteína com a superposição de LES e doença mista do tecido conectivo [2].

A doença acomete mais mulheres que homens em uma proporção de 9:1, podendo chegar à 12:1 na idade reprodutiva [4]. A prevalência global é estimada em 43,7 casos por 100.000 pessoas totalizando 3.41 milhões de indivíduos que convivem com esse diagnóstico no mundo. Porém, há uma grande variação na prevalência entre os países, oscilando de 5,05 por 100.000 pessoas na Argentina até 166.92 por 100.000 pessoas nos Emirados Árabes Unidos [5]. O Brasil é o quarto país com maior prevalência de casos de LES no mundo (147.37 por 100.000 pessoas) [4-5].

Nos Estados Unidos a incidência e a prevalência da doença são mais elevadas nos negros e hispânicos, a taxa de mortalidade é 4 vezes maior nas mulheres negras que nas brancas, a média de idade de início e os danos também se instalam mais precocemente nos

afrodescendentes [6]. Além disso, fatores genéticos como as mutações no sistema do complemento, fatores ambientais como a luz ultravioleta e fatores hormonais podem estar associados a etiopatogenia do LES [7]. Dentre os fatores genéticos, há uma alta prevalência entre gêmeos monozigóticos (29 vezes maior do que na população geral) e parentes de primeiro grau (17 vezes maior que na população geral) [3]. Há pelo menos 50 *loci* com polimorfismos associados a predisposição para a doença, envolvendo genes como TREX1 e DNase1, além de alguns alelos, principalmente DR3 e DR2, relacionados ao complexo de histocompatibilidade maior (MHC) classe II [2-3].

Na literatura, sugere-se que oscilações hormonais, principalmente relacionadas ao estradiol e prolactina, sejam a possível causa da diferença de proporção de casos entre homens e mulheres [1-2-7]. O papel patogênico dos hormônios baseia-se na imunomodulação fisiológica desempenhada por eles. Os estrógenos estimulam várias células como macrófagos, linfócitos T e B, que levam ao aumento de expressão de moléculas de adesão e MHC, favorecem a ligação de mononucleares ao endotélio vascular e aumentam a secreção de citocinas inflamatórias. Do mesmo modo, a via do interferon do tipo 1 é regulada positivamente pela via do estrógeno [1-3].

Os sítios de acometimento mais frequentes são a pele, mucosas, articulações, rins, cérebro, membranas serosas, pulmões e ocasionalmente o coração e trato gastrointestinal [1-2]. O LES apresenta-se clinicamente com períodos de exacerbação de atividade inflamatória, intercalados com remissão parcial ou completa. A duração de cada fase é variável e alguns pacientes mantêm um padrão de atividade crônica [3].

1.2 Classificação

Várias organizações internacionais formularam critérios de classificação do LES para identificar uma população relativamente homogênea e para permitir comparação entre grupos de pacientes em diferentes centros de pesquisa [4]. O Colégio Americano de Reumatologia (ACR) foi o pioneiro no lançamento dos primeiros critérios em 1971, que posteriormente foram revisado em 1982 e 1997. Os critérios ACR 1997 (Tabela 1) são comumente usados até os dias atuais, principalmente pelos generalistas [8-9].

Tabela 1. Critérios do ACR para classificação de LES (revisado em 1997).

Critérios
1. Eritema malar
2. Lesão cutânea crônica (discoide)
3. Fotossensibilidade
4. Úlcera oral ou nasofaríngea
5. Artrite não erosiva, acometendo 2 ou mais articulações
6. Pleurite (dor, atrito, derrame) ou pericardite (dor, atrito, derrame, alterações do ECG)
7. Acometimento renal: proteinúria persistente ($> 0,5$ g/dia ou $>3+$ no EUR) ou cilindros celulares
8. Convulsão ou psicose
9. Alterações Hematológicas: anemia hemolítica com reticulocitose ou leucopenia $< 4.000/mm^3$ ou linfopenia $< 1.500/mm^3$ (em 2 ou mais ocasiões), na ausência de uso de medicamentos mielotóxicos.
10. Alterações imunológicas: títulos elevados de anticorpos anti-DNAs ou presença de anticorpos antifosfolípides baseada em: a) teste positivo para o anticorpo anticoagulante lúpico usando o método padrão-ouro; b) níveis elevados de anticorpos anticardiolipinas IgM ou IgG; c) teste falso positivo para <i>Treponema pallidum</i> por pelo menos 6 meses e confirmado por testes de imobilização ou fluorescência
11. Presença de anticorpo antinucleares: um título de FAN pela IFI ou teste equivalente, em qualquer época da investigação, na ausência de medicamentos capazes de induzi-los.
O diagnóstico de LES se baseia na presença de 4 ou mais dos 11 critérios.

ACR: Colégio Americano de Reumatologia; ECG: eletrocardiograma; EUR: Exame de urina de rotina. FAN: Fator-Anti-nuclear; IFI: Imunofluorescência indireta; LES: lúpus eritematoso sistêmico. Adaptado de Hochberg, 1997 [9].

Em 2012, um grupo internacional especializado em paciente com LES chamado *Systemic Lupus International Collaborating Clinics* (SLICC) publicou uma nova proposta de critérios de classificação na qual foram incluídas manifestações da doença não contempladas no critério ACR 1997 e enfatizou a necessidade de pelo menos um critério imunológico e um critério clínico para ser classificado como LES (Tabela 2). O objetivo era aumentar a sensibilidade [8-10].

Tabela 2. Critérios de classificação de LES segundo SLICC 2012.**Manifestações Clínicas**

1. Lúpus cutâneo agudo, incluindo: eritema malar (não discoide), lúpus bolhoso, necrólise epidêmica tóxica, eritema maculopapular, eritema fotossensível do lúpus ou lúpus subagudo (psoriasiforme/anular)
2. Lúpus cutâneo crônico: lúpus discoide, lúpus hipertrófico/verrucoso, lúpus profundus (paniculite), lúpus túmido, lúpus mucoso, sobreposição líquenplano/lúpus discóide.
3. Úlcera mucosa: palato, cavidade oral, língua ou úlcera nasal (na ausência de outras causas).
4. Alopecia não cicatricial,
5. Artrite/ Artralgia
Artralgia (dor) em duas ou mais articulações com rigidez matinal maior ou igual a 30 min.
Sinovite (edema/derrame articular) em 2 ou mais articulações.
6. Serosite
Pleurite (dor por 1 ou mais dias/derrame pleural/atrito pleural)
Pericardite (dor por 1 ou mais dias/derrame/atrito/alteração no ECG)
7. Nefrite: proteinúria 24h > 500mg ou relação prot/creat > 500 mcg/mg (mg/g), cilindro eritrocitário.
8. Neurológica: convulsão, psicose, mononeurite múltipla, mielite, neuropatia periférica/craniana, estado confusional agudo (na ausência de outras causas)
9. Anemia hemolítica
10. Leucopenia (< 4.000/mm³, em pelo menos uma ocasião) ou linfopenia (< 1.000/mm³, em pelo menos uma ocasião)
11. Plaquetopenia (< 100.00/mm³, em pelo menos uma ocasião)

Manifestações Imunológicas

1. Fan Hep2 positivo
2. Anti-DNA positivo
3. Anti-Sm positivo
4. Anticorpo antifosfolípide positivo: anticoagulante lúpico positivo, anticardiolipina positivo (título moderado/alto- IgA/IgM/IgG); VDRL falso-positiva, anti-β2-glicoproteína 1 positivo.
5. Complemento baixo: C3, C4, CH50, Coombs direto positivo (na ausência de anemia hemolítica)

O paciente, para ser diagnosticado com LES deverá preencher pelo menos 4 critérios (incluindo 1 clínico e 1 imunológico) ou ter nefrite lúpica comprovada por biopsia renal com presença de FAN positivo ou anti-DNAs positivo.

ECG: eletrocardiograma; Ig: imunoglobulina; VDRL: pesquisa laboratorial de sífilis. Adaptado de Petri et al., 2012 [10].

Os critérios SLICC 2012 alcançou o aumento da sensibilidade, porém, possuía uma especificidade menor que os critérios ACR 1997, diante disso, surgiu a necessidade de novos critérios que foram publicados em 2019 pelo ACR em parceria com EULAR (Liga Europeia Contra o Reumatismo) [8-11]. Os critérios EULAR/ACR 2019 abrangem dez domínios (sete clínicos e três imunológicos) e consiste em um total de 22 critérios com pesos distintos, o FAN positivo é o critério de entrada e o paciente necessita de uma somatória de 10 pontos para atender os critérios de classificação de LES (Tabela 3) [12].

Tabela 3. Critérios de classificação do LES segundo o EULAR/ACR de 2019.

Critério de Entrada			
Fator Antinuclear (FAN) em um título de $\geq 1:80$ em células HEp-2 ou um teste equivalente positivo.			
↓			
Se ausente, não classifique como LES.			
Se presente, aplique critérios adicionais.			
↓			
Critérios Adicionais			
Dentro de cada domínio, apenas o critério de maior score é contado para a pontuação total.			
A ocorrência de um critério em apenas uma ocasião é suficiente.			
Classificação como LES requer ao menos um critério clínico e ≥ 10 pontos.			
Os critérios não precisam ocorrer simultaneamente.			
Não considerar um critério se houver uma explicação mais provável que o LES.			
Domínios e critérios clínicos	Score	Domínios e critérios imunológicos	Score
Constitucional		Anticorpos antifosfolípidios	
Febre	2	Anticorpos anticardiolipina <i>ou</i> Anticorpos anti-beta2 glicoproteína 1 <i>ou</i> Anticoagulante lúpico	2
Hematológico		Proteínas do sistema complemento	
Leucopenia	3	C3 baixo <i>ou</i> C4 baixo	3
Trombocitopenia	4	C3 baixo e C4 baixo	4
Hemólise autoimune	4	Anticorpos específicos para LES	

Neuropsiquiátrica		Anticorpo anti-dsDNA <i>ou</i> Anticorpo anti-Smith	6
Delirium	2		
Psicose	3		
Convulsão	5		
Mucocutâneo			
Alopecia não cicatrizante	2		
Úlceras orais	2		
Lúpus cutâneo subagudo ou discóide	4		
Lúpus cutâneo agudo	6		
Serosite			
Derrame pleural ou derrame pericárdico	5		
Pericardite aguda	6		
Musculoesquelético			
Envolvimento articular	6		
Renal			
Proteinúria (> 0,5 g/24 h)	4		
Biópsia renal classe II ou nefrite lúpica classe V	8		
Biópsia renal classe III ou nefrite lúpica classe IV	10		

PONTUAÇÃO TOTAL



Classifique como Lúpus Eritematoso Sistêmico se pontuação ≥ 10 .

Adaptado de Aringer et al., 2019 [12].

Em estudos de metanálise, os critérios de classificação SLICC 2012 tiveram melhor performance para LES na infância e o EULAR/ACR 2019 para adultos [13].

1.3 Quadro clínico

Os sintomas gerais são caracterizados por adinamia, fadiga, perda de peso, diminuição de apetite, febre, poliadenopatias, mialgia, artralgia e estão presentes em 53-73% dos casos de LES, ocorrendo em qualquer fase da doença. A febre deve ser investigada cuidadosamente,

por que pode ser tanto atividade de doença quanto quadro infeccioso associado e está presente em 42% dos pacientes com lúpus ativo [2-3].

1.3.1 Manifestações cutâneas

As lesões de pele no LES ocorrem em 70-80% dos pacientes durante a evolução da doença e é a manifestação inicial em 20% dos casos [1-2]. Elas podem ser classificadas em específicas do lúpus eritematoso ou inespecíficas, segundo a classificação de Gillian para as lesões cutâneas associada ao lúpus eritematoso (Tabela 4). As principais lesões são o lúpus cutâneo agudo, subagudo e discóide [3-14].

Tabela 4. Classificação de Gillian de lesões cutâneas associadas ao lúpus eritematoso.

Lesões cutâneas específicas	
• Agudas	Localizadas Erupção Malar em “asa de borboleta” Eritema generalizado
• Lúpus cutâneo subagudo	Anular/policíclico Papuloescamoso (psoriasiforme)
• Lúpus Crônico	Discóide “clássico” Discóide localizado Discóide generalizado
<ul style="list-style-type: none"> • Lúpus discóide hipertrófico (verrucoso) • Lúpus profundo • Lúpus mucoso • Lúpus <i>tumidus</i> • Lúpus pérnio • Superposição lúpus eritematoso discóide/liquen plano 	
Lesões não específicas	
• Doença vascular cutânea	Vasculite Leucocitoclástica Púrpura palpável

Vasculite urticariforme	
Semelhante a poliarterite nodosa	
• Vasculopatias	Semelhante a doença de Degos Atrofia branca Telangectasia periungueal Livedo reticular Tromboflebite Fenômeno de Raynaud Eritromelagia
• Alopecia (não cicatricial)	“Cabelos de lúpus” Eflúvio telogênico Alopecia em áreas
• Esclerodactilia	
• Nódulos reumatóides	
• Calcinoses cutâneas	
• Lesões bolhosas não específicas de lúpus	Lúpus eritematoso semelhante à epidermólise bolhosa Lúpus eritematoso semelhante à dermatite herpetiforme Pênfigo bolhoso Porfiria cutânea tardia
• Urticária	Mucinoses papulonodulares Acantose nigricans (resistência à insulina tipo B) Eritema multiforme Úlceras da perna Líquen plano

Adaptado de Hochberg et al. 2019 [2].

As lesões agudas são tipicamente associadas à forma sistêmica do lúpus em atividade, o rash cutâneo em “asa de borboleta” é a principal lesão associada a fotossensibilidade, diferente das lesões subagudas, que podem estar relacionadas à forma sistêmica em 60% dos casos ou restrita exclusivamente a pele em 40% dos pacientes [3-14].

A forma crônica é caracterizada principalmente pela forma discóide, que por definição deixa uma área cicatricial central associada com atrofia e está presente em 15-30% dos casos de LES [3]. Nos critérios de classificação EULAR/ACR 2019 foram incluídas apenas algumas manifestações cutâneas: alopecia não cicatrizante, úlceras orais, lúpus cutâneo subagudo ou discóide, e lúpus cutâneo agudo. Porém, é necessária uma abordagem entre as especialidades para avaliar outras lesões cutâneas não específicas, que possam contribuir para o diagnóstico [14].

1.3.2 Manifestações musculoesqueléticas

O envolvimento das articulações no LES se apresenta por artralgia ou artrite e são as manifestações mais comuns, estando presentes em 75-85% dos pacientes com a doença [3]. A artrite deformante no LES pode ser categorizada como artrite deformante leve ou ter um padrão semelhante à da artrite reumatoide [2-3]. Por outro lado, existe uma outra manifestação articular importante, chamada de artropatia não erosiva de Jaccoud, presente em 8-10% dos casos da doença, que se caracteriza por um relaxamento de cápsulas articulares, tendões e ligamentos, que leva a subluxação e desvio ulnar do carpo, porém sem erosões ósseas associadas [3]. A tenossinovite e os nódulos reumatóides são manifestações mais raras [14].

Os pacientes com LES podem ter dores musculares e fraqueza secundárias a uma miosite inflamatória ou fibromialgia. Além disso, existe a miopatia induzida por corticoide que é um desafio diagnóstico e terapêutico, já que essa classe de medicação é a primeira escolha de tratamento nas fases de atividade da doença [1-2].

1.3.3 Manifestações hematológicas

As citopenias como anemia, leucopenia, linfopenia e plaquetopenia são manifestações comuns do LES, porém nem sempre são de natureza imunomediada [2-3]. Cerca de 50% dos pacientes com a doença apresentam anemia, que pode ser de doença crônica (a mais comum), ferropriva, hemolítica e mais raramente perniciosa [2-14]. A leucopenia e linfopenia tem alta prevalência e estão presentes nos critérios de classificação, porém, algumas medicações

usadas para tratamento do LES, como azatioprina e micofenolato, podem gerar essa queda nos leucócitos [3].

A plaquetopenia pode ser similar à da púrpura trombocitopênica idiopática (PTI) e alguns pacientes que tiveram PTI podem desenvolver LES no futuro. Não há anticorpos específicos para mensurar essa manifestação, porém, na presença de queda plaquetária é importante descartar a síndrome do anticorpo fosfolípide (SAF), muito associada ao LES [1-3].

1.3.4 Manifestações cardíacas e pulmonares

O acometimento pulmonar ocorre em 70% dos pacientes com LES e pode envolver vasculatura, pleura, parênquima e diafragma [2]. Dentre as manifestações pulmonares, a pleurite é a mais comum e ocorre em 30 a 60% dos casos, seguida pelo derrame pleural que ocorre em 16 a 40% dos pacientes durante o curso da doença [3]. A hemorragia alveolar difusa é uma das manifestações pulmonares mais graves, com taxa de mortalidade que gira entre 50-90%, portanto, deve ser tratada como uma emergência reumatológica [2].

Semelhante ao envolvimento pulmonar, a manifestação cardíaca mais comum é a pericardite associada ao derrame pericárdico, porém, o tamponamento cardíaco é raro [2]. Além disso, pode ocorrer miocardite em 10% dos pacientes com LES e ela deve ser suspeitada quando há taquicardia persistente e sinais de insuficiência cardíaca aguda [2-3]. Nas manifestações valvares, a endocardite de Libman-Sacks é encontrada em 50% das necrópsias de pacientes com LES e se caracteriza por vegetações assépticas nos folhetos das valvas cardíacas [3].

1.3.5 Manifestações renais

O envolvimento renal faz parte das manifestações mais graves no LES, com impacto importante na morbidade e mortalidade. Estima-se que mais de 70% pacientes tenham alguma alteração renal durante o curso da doença e a forma mais comum de acometimento é a nefrite lúpica, que se caracteriza por proteinúria, cilindros na urina, hematúria, piúria, creatinina sérica elevada e hipertensão [1-2-3]. A classificação mais utilizada é a da Sociedade

Internacional de Nefrologia em parceria com a Sociedade de Patologia renal de 2003 (Tabela 5) [15].

Tabela 5. Classificação da glomerulonefrite do LES segundo a Sociedade Internacional de Nefrologia/Sociedade de Patologia renal, 2023.

Classe I	Nefrite lúpica mesangial mínima: glomérulos normais à microscopia óptica com depósitos imunes mesangiais à imunofluorescência.
Classe II	Nefrite Lúpica mesangial proliferativa: Matriz mesangial à microscopia óptica, com depósitos imunes mesangiais. Pode haver alguns depósitos subepiteliais ou subendoteliais isolados, visíveis à imunofluorescência ou à microscopia eletrônica, porém não à microscopia óptica.
Classe III	Nefrite lúpica focal: Glomerulonefrite endocapilar ou extracapilar; focal, segmentar ou global; ativa ou inativa, envolvendo < 50% de todos os glomérulos, tipicamente com depósitos imunes, subendoteliais focais, com ou sem alterações mesangiais.
Classe IV	Nefrite lúpica difusa: Glomerulonefrite endocapilar ou extracapilar; focal, segmentar ou global; ativa ou inativa, envolvendo > 50% de todos os glomérulos, tipicamente com depósitos imunes, subendoteliais focais, com ou sem alterações mesangiais.
Classe V	Nefrite lúpica membranosa: Depósitos imunes subepiteliais globais ou segmentares ou suas sequelas morfológicas à microscopia óptica e à imunofluorescência ou a microscopia eletrônica, com ou sem alterações mesangiais. Pode ocorrer em combinação com as classes III ou IV.
Classe VI	Nefrite lúpica com esclerose avançada

Adaptado de Weening et al., 2004 [15].

Apesar dos avanços no tratamento do paciente com nefrite lúpica, 10% dos pacientes com LES evoluem para insuficiência renal em estágio terminal [3].

1.3.6 Manifestações neuropsiquiátricas

O diagnóstico neuropsiquiátrico no LES permanece difícil devido à diversidade de alterações, algumas atribuídas diretamente à doença e outras associadas a ela. As mais frequentes são cefaleia, transtornos psiquiátricos e disfunção cognitiva [2-3]. Porém, as duas únicas manifestações incluídas nos critérios ACR/EULAR 2019 são delirium, psicose e

convulsões [2-13]. As síndromes neurológicas incluem 19 manifestações diferentes e por essa grande quantidade há uma classificação proposta pelo ACR (Tabela 6) [16].

Tabela 6. Manifestações Neuropsiquiátricas do LES segundo o comitê de nomenclatura do ACR.

Sistema Nervoso Central	Sistema Nervoso Periférico
Estado confusional agudo	Neuropatia craniana
Disfunção cognitiva	Polineuropatia
Psicose	Mononeuropatia isolada/múltipla
Transtorno afetivo	Síndrome de Guillain-Barré
Transtorno ansioso	Miastenia <i>gravis</i>
Cefaleia	Transtorno autonômico
Acidente vascular cerebral	
Mielopatia	
Transtorno de movimento	
Síndrome desmielinizante	
Transtorno convulsivo	
Meningite asséptica	

Adaptado de ACR, 1999 [16].

É importante salientar que essas síndromes nem sempre se associam com atividade de doença sistêmica e podem ocorrer isolada ou em associação [2].

1.4 LES da gestação

O fato do LES ter uma alta prevalência em mulheres em idade reprodutiva torna o aconselhamento pré- gestacional e cuidados na gestação fundamentais no acompanhamento da doença. As pacientes com LES possuem maior probabilidade de desfechos fetais desfavoráveis como prematuridade, restrição de crescimento e abortamento, além de outras complicações como hipertensão gestacional, pré-eclâmpsia, morte neonatal, aumento da mortalidade materna, síndrome de lúpus neonatal, bloqueio cardíaco congênito e lúpus eritematoso cutâneo neonatal [2-17].

A gravidez, embora não contraindicada, deve ser planejada pois pode exacerbar a doença, por isso é considerada de alto risco, sendo necessário acompanhamento rigoroso até o sexto mês pós-parto [1]. Os preditores de gravidez de alto risco no contexto de LES são: história de complicações na gravidez prévias e evolução obstétrica desfavorável, presença de altos títulos de anticorpos antifosfolípides, presença de anticorpos anti-SSA e anti-SSB, nefrite lúpica atual ou anterior, idade materna avançada, gestações múltiplas, uso de medicação citotóxicas no momento da concepção, doença ativa no momento ou seis meses antes da concepção [2].

Na gravidez pode ocorrer eritema palmar e facial, artralgias e aumento de VHS, a presença do anti-DNA nativo e/ou elevação dos seus títulos, além da diminuição do complemento sérico, podem auxiliar na diferenciação entre atividade de doença e pré eclâmpsia [1-2]. A pesquisa de anticorpos anti-SSA/SSB e anticorpos antifosfolípides é importante pela possível ocorrência de lúpus neonatal e SAF, respectivamente [1].

1.5 Índices de atividade de doença

Os instrumentos formais para medir a atividade contínua da doença e as exacerbações na atividade da doença no LES (*flare*) devem satisfazer vários critérios antes de serem usados em um ambiente clínico [2-3]. Por isso, O SLEPDAI foi criado e adaptado a partir do SELENA-SLEDAI, métrica já bem estabelecida para medir atividade do LES, para contemplar esse grupo de pacientes (Tabela 7) [18].

Tabela 7. Comparação do SELENA/SLEDAI com SLEPDAI e suas modificações para a gestação no LES.

SELENA/SLEDAI		SLEPDAI	
Descritor	Score	Modificado	
para gestação			
Convulsão	8	Sim	Excluir eclâmpsia
Psicose	8	Não	Igual SLEDAI
Síndrome cerebral orgânica	8	Não	Igual SLEDAI
Distúrbios Visuais	8	Não	Igual SLEDAI
Nervos cranianos	8	Sim	Excluir paralisia de Bell

Cefaléia lúpica	8	sim	Excluir pré-eclâmpsia ou eclâmpsia
AVC	8	Sim	Excluir eclâmpsia
Vasculites	8	Sim	Considerar eritema palmar
Artrite	4	Sim	Considerar derrame leve no joelho pela gestação
Miosite	4	Não	Igual SLEDAI
Sedimento Urinário	4	Não	Igual SLEDAI
Hematúria	4	Sim	Excluir cistite ou contaminação por hemácias por sangramento vaginal
Proteinúria	4	Sim	Excluir eclâmpsia
Piuria	4	Sim	Excluir infecção urinária
Rash	2	Sim	Considerar melasma
Alopécia	2	Sim	Considerar alopecia pós-parto fisiológica
Úlceras mucosas	2	Não	Igual SLEDAI
Pleurite	2	Sim	Hiperventilação pode ser secundária a progesterona
Pericardite	2	Não	Igual SLEDAI
Complemento baixo	2	Sim	Complemento normalmente aumenta na gestação
Aumento de anti-DNAs	2	Não	Igual SLEDAI
Febre	1	Não	Igual SLEDAI
Plaquetopenia	1	Sim	Excluir pré-eclâmpsia, HELLP e plaquetopenia incidental da gestação
Leucopenia	1	Sim	Considerar o aumento da contagem leucocitária fisiológica da gestação

Adaptado de Buyon et al., 1999 [18].

1.6 Tratamento

1.6.1 Corticoesteróides

Os estudos comprovando a eficácia dos corticoesteróides nas complicações do LES são da década de 50. Os efeitos anti-inflamatórios e imunossupressores imediatos são os pilares no tratamento da doença, porém, o uso prolongado pode aumentar a morbidade e mortalidade [2]. Por isso, mais recentemente o uso dos corticoesteróides tem passado por

críticas pelos seus efeitos colaterais a longo prazo como osteoporose, catarata, osteonecrose e aterosclerose acelerada [3].

Para manifestações leves/moderadas a dose de prednisona, apresentação mais usada no Brasil, é entre 0.125mg/kg/dia – 0,5mg/kg/dia, já nas manifestações mais graves é indicada a pulsoterapia com metilprednisolona 500mg endovenosa por 3 dias, antes a dose clássica era 1.000mg pelo mesmo período [1]. O intuito é suspender o corticoiesteróide o mais rápido possível dentro do contexto clínico, porém nos casos mais graves esse desmame se torna difícil e demorado [2-3]. A dose baixa de prednisona é considerada relativamente segura na gestação [17]

1.6.2 Hidroxicloroquina

A hidroxicloroquina faz parte do tratamento do LES e deve ser prescrita a todos os pacientes, desde que não tenha contraindicação, independente da gravidade da doença [1]. A dose preconizada é de 5mg/kg/dia e possui uma frequência de resposta de 80% após 3 meses de uso [2]. A dificuldade de adesão pode estar relacionada a pigmentação cutânea, pelo receio de maculopatia e efeitos colaterais gastrointestinais [2-3].

O seu benefício já foi demonstrado e incluem melhora clínica consistente da doença, níveis mais baixos de atividade de doença, reativações menos frequentes, melhor resposta no tratamento de nefrite nos estudos com micofenolato, menor frequência de manifestações neurológicas e dano permanente, além de menor mortalidade. O acompanhamento oftalmológico deve ser feito anualmente conforme orientação da Sociedade Americana de Oftalmologia [3]. O uso da hidroxicloroquina é fortemente recomendado na gestação [17].

1.6.3 Azatioprina

A azatioprina é um inibidor da síntese de purina e age reduzindo o número de células B e T, a síntese de imunoglobulinas e a coestimulação mediada por CD28 [1-2]. Seus benefícios no LES são descritos no tratamento da nefrite lúpica, artrite inflamatória, lúpus cutâneo grave, pneumonite, hepatite, enteropatia perdedora de proteínas, anemia hemolítica e trombocitopenia, além disso, é uma droga poupadora de corticóide e pode ser usada em associação com outros imunossupressores [2].

A dose indicada é de 2-3mg/kg/dia, iniciando com 50mg diários e aumentado gradativamente até atingir 150-200mg/dia. Aproximadamente 10% dos pacientes têm deficiência da enzima tiopurina metiltransferase (TPMT), responsável por metabolizar a azatioprina, apresentando náuseas, toxicidade medular, erupção cutânea e febre [2]. A droga é considerada não teratogênica e é recomendado a continuação do uso da gestação [2-17].

1.6.4 Metotrexato

No LES o Metotrexato é especialmente benéfico nos sintomas constitucionais, artrite, *rashes*, vasculites, serosite e miosite [1]. A dose de 10-25mg é eficaz no controle das manifestações da doença, principalmente nos componentes cutâneo-articular e inflamações nas serosas, além de ser poupador de corticóide [2]. É uma medicação teratogênica e seu uso deve ser suspenso 3 meses antes da concepção [1].

1.6.5 Micofenolato

O micofenolato é uma pró-droga do ácido micofenólico e inibe a enzima miosina-5-monofosfato desidrogenase que culmina na depleção de linfócitos B e T, suprimindo repostas imunes mediadas por células e produção de anticorpos [2]. É uma das drogas de escolha para o tratamento da nefrite lúpica tanto para indução quanto para manutenção, pois tem início de ação rápido (2-4 semanas) comparado com outros imunossuppressores [2-3]. Apesar disso, é contraindicado na gestação e deve ser suspenso pelo menos 6 meses antes da concepção [17].

1.6.6 Ciclofosfamida

A ciclofosfamida é um medicamento alquilante tipo mostarda nitrogenada que é utilizada no LES grave, principalmente no acometimento renal e do sistema nervoso central. Ela tem uma ação direta nos linfócitos causando, em alguns casos, linfopenia dose-dependente, além disso, altera as funções dos macrófagos e depleta linfócitos T e B [2]. A dose de indução é 1000mg mensais e a dose de manutenção 1000mg trimestrais. É uma medicação que reduz a fertilidade e é contraindicada na gestação [1-2].

1.6.7 Belimumabe

O belimumabe é um anticorpo monoclonal IgG recombinante humano que age neutralizando a ligação do Blys (estimulador de linfócitos) com as células B, possibilitando que os linfócitos reativos sofram apoptose, reduzindo a produção de autoanticorpos. Essa medicação é indicada para o tratamento do LES em associação com outras drogas imunossupressoras como corticoesteróides e hidroxicloroquina [3]. Na gestação pode é indicada suspensão na concepção.

1.6.8 Outros medicamentos: Ciclosporina, Tacrolimus e Talidomida

A ciclosporina é indicada no LES em complicações específicas associadas às falhas em tratamento anteriores como citopenias (anemia aplásica), úlceras orais, lúpus cutâneo e nefrite [2]. Além disso, é considerada compatível com a gestação [17]. O tacrolimus é usado na nefrite lúpica e sua formulação tópica nos lúpus cutâneo, nos casos de acometimento renal pode ser associado a outra droga imunossupressora como o micofenolato. A talidomida é indicada para o lúpus cutâneo refratário e deve ser usada com cautela em mulheres em idade fértil devido a sua teratogenicidade [2-3].

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Alterações e desfechos gestacionais no LES

As alterações fisiológicas da gestação induzem a alteração no volume intravascular, sistema de coagulação e imunidade mediada por células. Esses fatores podem ser desafiadores para as gestantes com LES, pois se confundem com manifestações da doença [17]. Para que a mãe tenha tolerância imune ao feto há um aumento células T reguladoras CD41/CD251 (Tregs), bem como uma mudança de resposta Th1 (pró-inflamatória) para uma resposta Th2 (anti-inflamatória) mediada por anticorpos e associada à produção de citocinas inflamatórias como IFN γ , IL-12, TNF α e IL-2 [19-20]. Essa mudança pode piorar a evolução do LES que tem sua fisiopatologia ligada a resposta Th2.

As alterações hormonais típicas da gestação, principalmente relacionada ao estrogênio, podem afetar a atividade da doença. As células imunológicas expressam dois subtipos de receptores de estrogênio (RE), RE α e RE β , a ativação de vias dependente de RE ou independentes de RE controlam as respostas imunes [3]. Em uma metanálise de 2022, a análise da expressão gênica demonstrou que a expressão de RNA mensageiro (mRNA) do RE α estava aumentada, enquanto a do RE β estava diminuído em células mononucleares do sangue periférico de pacientes com LES em comparação com controles saudáveis. Além disso, nos estudos, a depleção do RE α atenuou o desenvolvimento de glomerunofrite, reduziu a formação de anticorpos anti-DNA de fita dupla (DNAds) e aumentou a sobrevida de modelos murinos com LES [21-22].

As gestantes lúpicas possuem maior risco de desfechos gestacionais desfavoráveis, sendo a perda fetal o mais dramático deles [2]. Entre os fatores de risco para perda fetal estão nefrite lúpica prévia ou atual, atividade de doença nos 6 meses prévios à concepção, baixos níveis de complemento, síndrome antifosfolípide (SAF), presença de anticorpos anti-SSA, plaquetopenia, entre outros [23]. De maneira semelhante, um estudo chinês de 2019, que avaliou preditores de perda fetal em 338 gestações com LES, apresentou como fatores risco independentes, para esse desfecho, a gestação não planejada (OR: 2.84), hipocomplementemia (OR: 5.46) e níveis elevados de proteínas na urina (OR: 5.89) [24].

Os níveis séricos de complemento (C3 e C4) aumentam durante a gravidez devido ao aumento da produção hepática, portanto, ao avaliar um *flare* do LES em uma paciente

grávida, é importante comparar com os valores basais, pois os valores absolutos podem permanecer dentro da faixa normal mesmo com atividade [1-20]. Por exemplo, uma diminuição superior a 25% nos níveis séricos de complemento durante a gravidez pode sugerir um agravamento da doença. A proteinúria pode também aumentar durante a gravidez devido ao aumento do fluxo sanguíneo renal sem evidência de nefrite lúpica ativa [20]. Essas alterações fisiológicas prejudicam a avaliação da atividade do LES na gestação, tornando o planejamento essencial.

O planejamento gestacional no melhor momento clínico é fundamental para que a paciente tenha uma gestação próxima ao normal. No estudo de Chen et al. [25], foram avaliadas 243 gestações com LES planejadas seguindo os seguintes requisitos: remissão ou baixa atividade por pelo menos seis meses; dose de prednisona oral <15 mg por dia; proteína urinária <0,5 g/24 horas; ausência de disfunção orgânica; descontinuação de imunossupressores incluindo ciclofosfamida, metotrexato e micofenolato mofetil por pelo menos seis meses. Os resultados foram uma redução da perda fetal (4,9%) e redução dos flares moderados/graves durante a gestação (0,4%) [25]. Do mesmo modo, o estudo PROMISSE, demonstrou que as pacientes que estavam em remissão ou com baixa atividade da doença no momento da concepção, tiveram melhores resultados gestacionais com apenas 5% de morte fetal e neonatal [24].

A atividade de doença está presente em graus variados em 40-50% das gestações com LES com as principais manifestações incluindo nefrite lúpica, lesões cutâneas, artrite e alterações hematológicas [20]. Dados da coorte LUMINA avaliou as manifestações da doença em 63 gestantes e um dos preditores fortemente associado a complicações no pós-parto foi maior atividade de doença previamente a gestação, principalmente no 6 a 12 meses anteriores ($p=0,001$) [26]. Outro estudo observacional, de forma similar, relacionou atividade de doença, uso de prednisona e SLEDAI alto na concepção com maior risco de *flares* na gestação (OR 1.6-2.1) [27].

Em uma coorte coreana, com 183 gestações com LES, os principais desfechos gestacionais negativos relacionados a doença ativa na concepção são: idade gestacional menor no parto ($p=0,0003$), menor peso neonatal ao nascer ($p<0,0001$), peso ao nascer inferior a 2,5 kg ($p<0,0001$), presença de *flare* durante a gestação ($p<0,0001$), *flare* grave na gestação ($p<0,0001$), perda fetal ($p<0,0001$), hipertensão induzida pela gestação ($p=0,0422$), restrição do crescimento intrauterino com hipertensão induzida pela gestação ($p<0,0001$), nascimento prematuro ($p<0,0001$) e baixo índice de Apgar (menos de 7) em 1 min ($p<0,0001$) e 5 min

($p=0,0002$) [28]. Apesar da possibilidade dos *flares* acontecerem em qualquer fase da gestação, eles são mais comuns no terceiro trimestre [26-28].

O manejo clínico é desafiador e o tratamento deve ser realizado conforme a gravidade e o órgão acometido, além disso, a hidroxicloroquina é recomendada a todos os pacientes com LES, exceto os que possuem contraindicações [29]. No estudo conduzido por Saavedra et al; entre as 316 gestações avaliadas houve um menor risco de pré-eclâmpsia nas pacientes que estavam em uso desse medicamento (RR 0,21, IC 95% 0,08-0,53, $p < 0.0001$). Em uma recente meta-análise, onde foram avaliadas 3.948 gestações de portadoras de doenças autoimunes, a hidroxicloroquina reduziu o índice de partos prematuros no subgrupo com LES (OR 0.84, 95% CI 0.73–0.96) [30].

A azatioprina e ciclosporina também são usadas no período gestacional nos casos de acometimento articular, cutâneo, hematológico e renal [2-3]. Em uma coorte retrospectiva de 2015, que avaliou 87 gestações entre 2005 e 2013 em portadoras de LES, não houve diferença na proporção de mulheres que apresentaram *flare* (42,5 vs 31,9%, $p = 0,14$), pré-eclâmpsia (16,4 vs 16,6%, $p = 0,76$) e ruptura prematura de membranas (4,1 vs 10,1%, $p = 0,18$) em gestações expostas à azatioprina em comparação com aquelas não exposta [31]. Portanto, na diretriz de 2020 para manejo da saúde reprodutiva em doenças reumatológicas e músculoesqueléticas do *American College of Rheumatology* (ACR) é fortemente recomendado a manutenção do uso de imunossuppressores compatíveis com a gestação como hidroxicloroquina e azatioprina [17].

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo principal

Descrever os desfechos gestacionais maternos e fetais das gestantes com LES atendidas em um hospital terciário.

3.2 Objetivos secundários

Estudar o impacto da atividade do LES e do tratamento da doença nos desfechos gestacionais. Reunir dados para a elaboração de um protocolo local de atendimento.

1 **4 ARTIGO**

2

3 **PERFIL GESTACIONAL EM UMA COORTE DE GESTANTES COM LÚPUS**
4 **ERITEMATOSO SISTÊMICO DE UM HOSPITAL UNIVERSITÁRIO**

5

6 Isadora Ribeiro Viana Brito ¹ *, Mariana Cecconi ², Elziane da Cruz Ribeiro e Souza ²;

7

Roberto Ranza ¹; João Lucas O'Connell ¹

8

9 ¹ Universidade Federal de Uberlândia (UFU), Uberlândia, Minas Gerais, Brasil10 ² Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares – EBSEH – Hospital das Clínicas

11 Universidade Federal de Uberlândia (UFU), Uberlândia, Minas Gerais, Brasil

12

13 * isadora.brito92@gmail.com

Resumo

Introdução: O Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) acomete, preferencialmente, mulheres em idade reprodutiva, em uma proporção de 9:1. A gravidez predispõe à atividade da doença, que leva a desfechos gestacionais negativos tanto maternos quanto fetais. Este trabalho tem como objetivo descrever os desfechos das gestantes com LES atendidas em um hospital terciário e estudar o impacto da atividade e do tratamento da doença no período gestacional e de puerpério.

Métodos: Foram incluídas 40 gestações, de 39 mulheres, com LES, atendidas no Hospital da Universidade Federal de Uberlândia, Minas Gerais, Brasil. Foi utilizada uma série temporal de seis anos (banco de dados de janeiro de 2017 a maio de 2023) e foram avaliados desfechos gestacionais relacionados à atividade de doença e uso de medicações imunomoduladoras.

Resultados: A taxa de perda fetal foi de 20% e a taxa de hospitalização materna foi de 42,5%. A atividade de doença foi relacionada a menor idade gestacional do parto ($p=0,009$) e recém-nascidos com baixo peso para idade gestacional ($p=0,033$). A dose de corticóide foi maior no grupo com atividade de doença e se relacionou com a redução da idade gestacional no parto ($p=0,019$).

Conclusão: O controle da doença é fundamental para evitar desfechos gestacionais negativos. Os dados deste estudo podem contribuir para o desenvolvimento de protocolos locais para o manejo do LES durante a gravidez.

Palavras-chave: Gravidez, Lúpus Eritematoso Sistêmico, Saúde reprodutiva, Saúde da mulher

36 **Abstract**

37 **Introduction:** Systemic Lupus Erythematosus (SLE) preferentially affects women of
38 reproductive age, in a ratio of 9:1. Pregnancy predisposes to disease activity, which leads to
39 negative maternal and fetal pregnancy outcomes. This paper aims to describe the outcomes of
40 pregnant women with SLE treated at a tertiary hospital and study the impact of disease
41 activity and treatment during the gestational and postpartum period.

42 **Methods:** 40 pregnancies were included, from 39 women, with SLE, treated at the hospital of
43 the federal university of Uberlândia in Minas Gerais, Brazil. A six-year time series was used
44 (database from January 2017 to May 2023) and gestational outcomes related to disease
45 activity and use of immunomodulatory medications were evaluated.

46 **Results:** The fetal loss rate was 20% and the maternal hospitalization rate was 42.5%. Disease
47 activity was related to a lower gestational age at birth ($p=0,009$) and newborns with low
48 weight for gestational age ($p=0,033$). The dose of corticosteroids was higher in the group
49 with disease activity and was related to a reduction in gestational age at birth ($p=0,019$).

50 **Conclusion:** Controlling the disease is essential to avoid negative pregnancy outcomes. Data
51 from this study can contribute to the development of local protocols for managing SLE during
52 pregnancy.

53

54 **Keywords:** Pregnancy, Systemic Lupus Erythematosus, Reproductive health, Women's health

55

56

Introdução

O Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) é uma doença inflamatória crônica, autoimune, multifatorial, complexa e multissistêmica, com mortalidade e morbidade elevadas [1-2-5]. A prevalência global da doença é estimada em 43.7 por 100.000 pessoas, totalizando 3.41 milhões de indivíduos que convivem com esse diagnóstico no mundo. O Brasil é o quarto país com maior prevalência de casos de LES (147.37 por 100.000 pessoas) [3-5].

O LES acomete mais mulheres que homens, com uma proporção de 9:1 e frequência maior na idade reprodutiva [4]. Evidências substanciais apontam que a função imunorreguladora dos hormônios está associada a essa maior incidência no sexo feminino. Da mesma forma, sabe-se que os hormônios modulam a gravidade do LES, predispondo as pacientes, durante o período gestacional, a maior risco de exacerbação (*flare*) da doença [6]. A atividade de doença relaciona-se com perda fetal, restrição do crescimento intrauterino (RCIU) e prematuridade, além de outras complicações como hipertensão gestacional, pré-eclâmpsia, morte neonatal, aumento da mortalidade materna e síndrome do lúpus neonatal. [7-8].

A perda fetal é o evento mais temido durante a gestação e os fatores de riscos identificados do LES para essa complicação são: o acometimento renal, doença ativa nos seis meses prévios à concepção, baixos níveis de complemento, plaquetopenia, positividade para o autoanticorpo anti-SSA e diagnóstico concomitante de síndrome antifosfolípide (SAF) [9]. Dentro do espectro da SAF, a literatura aponta o anticoagulante lúpico como biomarcador prognóstico independente para desfechos gestacionais negativos [10-11].

Em contrapartida, estudos evidenciam que mulheres que alcançaram remissão ou atividade de doença classificada como baixa pelo *Systemic Lupus Erythematosus Pregnancy Disease Activity Index* (SLEPDAI < 4), no momento da concepção, tiveram menos intercorrências durante a gestação [7-8-9]. De forma semelhante, os dados do *Predictors of*

82 *Pregnancy Outcome in a Prospective, Multi Ethni Cohort of Lupus Patients (PROMISSE)*,
83 maior estudo prospectivo deste tema, aponta que 81% das participantes que alcançaram bom
84 controle clínico da doença tiveram melhores desfechos gestacionais [10-11]. Todos esses
85 dados confirmam a importância do manejo adequado do LES no período pré-gestacional e
86 durante a gestação visando impactar positivamente nos desfechos tanto maternos quanto
87 fetais. Apesar disso, até o momento, as orientações formais de manejo e tratamento do LES no
88 período gestacional são inespecíficas e pouco incorporadas à prática clínica. A última diretriz
89 que aborda a saúde reprodutiva em doenças reumatológicas e musculoesqueléticas foi
90 publicada pelo *American College of Rheumatology (ACR)* em 2020 [12]. Porém, as
91 recomendações são condicionais, o que reflete a pouca evidência dos dados apresentados e
92 disponíveis para a assistência adequada às gestantes com LES.

93 Outra necessidade não atendida nesse grupo de pacientes é a definição do efeito e da
94 segurança dos imunomoduladores utilizados durante o período gestacional. A maioria dos
95 dados disponíveis são baseados em experiência clínica e apontam os glicocorticoides, a
96 hidroxicloroquina e a azatioprina como classes relativamente seguras na gestação [12-13].
97 Dentre elas, destaca-se que o uso contínuo de antimaláricos, durante esse período, reduz
98 significativamente a taxa de complicações materno-fetais [14-15]. Além disso, é reconhecido
99 e recomendado que as gestantes com LES sejam acompanhadas em conjunto pelo
100 ginecologista e reumatologista, visando o melhor manejo e a redução de intercorrências
101 durante e após a gestação [16].

102 Assim, este trabalho tem como objetivo descrever os desfechos gestacionais maternos
103 e fetais das gestantes com LES atendidas em um hospital terciário e estudar o impacto
104 da atividade e do tratamento da doença nesses desfechos.

105
106
107

108 **Materiais e Métodos**

109 Trata-se de um estudo de coorte, ambispectivo, unicêntrico que incluiu 40 gestações de
110 39 mulheres com LES, no período entre janeiro de 2017 a maio de 2023, atendidas no serviço
111 de reumatologia do hospital das clínicas da Universidade Federal de Uberlândia (UFU),
112 Minas Gerais, Brasil.

113 Os dados foram coletados utilizando uma série temporal de seis anos, a partir dos
114 registros de prontuários referentes ao período de janeiro de 2017 a maio de 2023. A coleta
115 prospectiva foi realizada entre junho de 2022 e maio de 2023, utilizando as mesmas variáveis
116 do banco de dados. A seleção das pacientes do braço retrospectivo foi feita através da
117 pesquisa de prontuário pelo código internacional de doenças (CID) de gestação e LES,
118 registrado em consulta. Já para a análise prospectiva, os dados foram coletados durante as
119 consultas reumatológicas no período gestacional até 45 dias pós-parto (puerpério tardio). Foi
120 aplicado formulário sistematizado e adaptado das recomendações do *European League*
121 *Against Rheumatism* (EULAR) para estudos em gestantes com doenças autoimunes (Anexo
122 1).

123 A atividade de doença foi definida pelo *Systemic Lupus Erythematosus Pregnancy*
124 *Disease Activity Index* (SLEPDAI) que considera o score 4 como *cut off* para definir *flare* da
125 doença [17]. Aborto, natimorto e pré-termo foram classificados seguindo os critérios da OMS
126 [18]. Para a correção do peso do recém-nascido pela idade gestacional foi utilizado o gráfico
127 de crescimento de Fenton [19].

128 Foram incluídas gestações de pacientes que preenchiam os critérios *Systemic Lupus*
129 *International Collaborating Clinics* (SLICC) 2012 ou EULAR/ACR 2019 para LES e os
130 critérios de Sydney 2006 para SAF [20]; com idade entre 18 e 40 anos, que foram
131 acompanhadas tanto no ambulatório de reumatologia quanto no ambulatório de Gestação de
132 Alto Risco da mesma instituição; todas as gestantes com LES atendidas no período de

133 interesse foram incluídas. Foram excluídas aquelas que tinham diagnóstico de outra doença
134 autoimune, além de LES e SAF; e aquelas que fizeram uso concomitante de formulações
135 manipuladas.

136 O estudo foi submetido ao comitê de ética e aprovado sob o Certificado de
137 Apresentação de Apreciação Ética (CAAE) nº 58581522.2.0000.5152. Todas as pacientes em
138 acompanhamento atual assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE -
139 Anexo 2). A confiabilidade dos dados foi garantida.

142 **Análise de dados**

143 As variáveis quantitativas foram descritas por média e desvio padrão ou mediana e
144 amplitude interquartílica. As variáveis qualitativas foram descritas por frequências absolutas e
145 relativas.

146 Para comparar médias, foram aplicados os testes t-student ou Análise de Variância
147 (ANOVA) complementada por Tukey. Em caso de assimetria, os testes de Mann-Whitney ou
148 Kruskal-Wallis foram realizados.

149 Foi utilizado o teste qui-quadrado (χ^2) de Pearson ou exato de Fisher para comparação
150 de proporções das variáveis quantitativas e qualitativas. As associações entre as variáveis
151 quantitativas foram realizadas pelos coeficientes de correlação de Pearson ou Spearman. O
152 nível de significância adotado foi de 5% ($p \leq 0,05$) e as análises foram realizadas no programa
153 SPSS versão 27.0.

156 **Resultados**

157 Foram avaliadas 40 gestações em 39 pacientes, com média de idade de 28,9 anos. A
158 maioria (67%) das pacientes possuíam pelo menos o ensino médio completo. Nenhuma das
159 gestantes era tabagista e apenas uma (2,5%) relatou etilismo social durante a gestação. Com

160 relação às comorbidades maternas prévias, 17% eram hipertensas, 5% diabéticas, 5% tinham
161 doença renal crônica e 6% tiveram trombose anterior a gestação. O tempo de doença mediado
162 foi de 6 anos (P 25 – P75: 4-11) e 30% das gestações foram planejadas (Tabela 1). Quanto a
163 sorologia, todas as pacientes tinham a presença do fator anti-nuclear (FAN) na sorologia e em
164 27,5% o anti-SSA foi positivo (Tabela 2). Na história gestacional, 24 mulheres gestaram
165 anteriormente, com taxa de 32,5% de abortos, 27,5% de partos prematuros e nenhuma
166 apresentou morte neonatal.

167 Em relação aos desfechos maternos e fetais atuais, a taxa de perda fetal foi de 20%,
168 sendo que metade ocorreu antes de 12 semanas de gestação. Além disso, 46,9% dos recém-
169 nascidos foram pré-termo com 23,5% classificados como pequeno para idade gestacional.
170 Não houve óbitos maternos, porém, a taxa de hospitalização materna no período gestacional e
171 de puerpério foi de 42,5% (Tabela 3). O subgrupo com doença hipertensiva na gestação atual
172 apresentou menor idade gestacional no parto ($p=0,019$) e maior proporção de hospitalização
173 materna ($p<0,001$).

174 Em relação a atividade de doença, 60% das pacientes iniciaram a gestação em baixa
175 atividade ou remissão (SLEPDAI < 4). Aquelas com doença ativa (SLEPDAI ≥ 4)
176 apresentaram menor idade gestacional no parto ($p=0,009$) e maior proporção de baixo peso
177 pela idade gestacional ($p=0,033$). Houve uma tendência de o grupo com doença ativa
178 apresentar maior prematuridade ($p=0,083$) e maior ocorrência de óbito neonatal ($p=0,058$)
179 (tabela 4). Em análise do subgrupo com doença inativa, as gestantes que tiveram aborto ou
180 natimorto tinham índice de massa corporal significativamente mais baixo ($p<0,001$) e menor
181 uso de ácido fólico na gestação atual ($p=0,021$).

182 Quanto ao tratamento, o uso de hidroxicloroquina nas gestações analisadas foi de 75%
183 e não houve associação estatisticamente significativa entre a exposição ao medicamento com
184 os desfechos gestacionais, porém, houve uma tendência de menor ocorrência de

185 aborto/natimorto no grupo de pacientes em uso da droga ($p=0,071$). Além disso, houve uma
186 tendência de maior hospitalização materna ($p=0,071$) e pré-eclâmpsia ($p=0,087$) nas pacientes
187 que não estavam em uso hidroxicloroquina. Quanto ao uso de corticóide, houve uma diferença
188 entre as gestantes com doença ativa, que usaram dose maior de prednisona (média/alta),
189 comparadas àquelas com doença inativa ($p<0,001$) (tabela 5). Adicionalmente, o subgrupo em
190 uso de alta dose de prednisona apresentou idade gestacional no parto significativamente
191 menor do que aquelas que não utilizaram o corticoide ($p=0,019$). A azatioprina foi usada em
192 20 gestações e não houve associação estatisticamente significativa com os desfechos
193 gestacionais.

194 Não foi possível analisar adequadamente SAF na população estudada devido à
195 indisponibilidade de beta-2-glicoproteína-1 na instituição e variação nas técnicas de dosagem
196 utilizadas nas anticardiolipinas. Porém, o anticoagulante lúpico foi negativo nas 33 mulheres
197 que o dosaram, e apenas 1 (2,5%) teve o diagnóstico de SAF.

200 **Discussão**

201 Nosso estudo descreveu os desfechos gestacionais maternos-fetais de pacientes com
202 LES e identificou fatores que influenciam nesses desfechos. O planejamento gestacional nas
203 pacientes com LES tem impacto substancial para uma gestação sem intercorrências [21-22-
204 23], pois, o risco de perda fetal quando não são planejadas é quase três vezes maior (OR 2.89,
205 CI 1,12 – 7,22) comparada às planejadas [21-22]. Das 40 gestações avaliadas no nosso
206 trabalho, apenas 30% foram avaliadas no período pré-gestacional com o reumatologista e
207 ginecologista assistentes, visando o melhor contexto clínico, como uso de medicações não
208 teratogênicas, remissão ou baixa atividade de doença e a taxa de perda fetal foi de 21%. De
209 forma comparativa, um estudo com 243 gestantes com LES, em que o planejamento incluiu a
210 remissão ou baixa atividade de doença nos últimos seis meses, uso de prednisona $< 15\text{mg}/\text{dia}$,

211 proteinúria < 0,5g/24hrs, ausência de disfunção orgânica grave e descontinuação das
212 medicações teratogênicas, o resultado foi uma taxa de perda fetal de 4,2% [23]. Esses dados
213 reforçam a importância do aconselhamento e do planejamento gestacional com adequação do
214 tratamento da doença para paciente com LES.

215 Com relação à sorologia, 27,5% das participantes têm o anti-SSA positivo, que é
216 sabidamente relacionado a alterações cardíacas no feto, porém, não houve casos de bloqueio
217 cardíaco congênito [24]. Apesar de não ter alcançado relação estatisticamente relevante com
218 os desfechos gestacionais, a maioria das gestantes estava em uso de hidroxicloroquina. No
219 ensaio clínico, *open label*, denominado *Preventive Approach To Congenital Heart Block with*
220 *Hydroxychloroquin* (PATCH) houve redução de 50% no risco de recorrência do bloqueio
221 cardíaco congênito nas gestantes em uso desse medicamento [25]. Por isso, o uso dos
222 antimaláricos são recomendados para toda gestante que possui o anti-SSA positivo, mesmo
223 que não tenha LES [12 -13].

224 Na história gestacional prévia, foram identificadas 24 gestações anteriores com uma
225 taxa de aborto de 32,5% e de prematuridade de 27,5%, ambas significativamente maiores do
226 que as taxas da população geral, que são 15% e 16%, respectivamente [27-28]. Embora, não
227 seja possível afirmar que nas gestações anteriores a mãe já tinha diagnóstico de LES, é
228 possível que houvesse manifestações subclínicas da doença refletindo em maiores taxas de
229 desfechos gestacionais negativos. Nas gestações atuais, da população estudada, 4 abortos
230 ocorreram antes de 12 semanas de gestação, similar aos dados da literatura, nos quais 80% das
231 perdas fetais ocorrem no primeiro trimestre [28]. Identificou-se que, entre eles, 75% das
232 pacientes fizeram o uso de medicação teratogênica nos 12 meses prévios a concepção e
233 nenhuma das gestações foram planejadas. Esses dados corroboram para o fato de que outros
234 fatores, além da gravidade da doença materna, podem interferir nos desfechos gestacionais e
235 ressaltam a importância do aconselhamento pré-gestacional.

236 Em relação aos desfechos maternos, a taxa de hospitalização no período gestacional
237 foi de 42,5%, sendo maior no subgrupo com doença hipertensiva da gestação ($p < 0,001$). Além
238 disso, as taxas de pré-eclâmpsia e eventos trombóticos foram de 10% e 5%, respectivamente,
239 maior do que na população geral, na qual, a taxa de pré-eclâmpsia varia entre 0,2% e 8% [29-
240 30]. De forma comparativa, no estudo de metá-análise de *Bundhun et al*, as gestantes portadoras
241 de LES apresentaram risco relativo maior de pré-eclâmpsia (RR: 1.91, 95% IC: 1.44-2.53),
242 hipertensão (RR: 1.99, 95% IC: 1.54-2.56) e eventos trombóticos (RR: 11.29, 95% IC: 6.05-
243 21.07), comparadas com gestantes saudáveis [31].

244 É bem estabelecido o impacto negativo da atividade de doença do LES nos desfechos
245 gestacionais [17-21-22]. No nosso estudo, 60% das gestantes, estavam em baixa atividade ou
246 remissão da doença (SLEPDAI < 4) e evoluíram com uma taxa de perda fetal de 20%, dados
247 semelhantes aos do estudo PROMISSE, que apresentou uma taxa de 21% de perda fetal com
248 81.6% das participantes em bom controle clínico da doença (SLEPDAI < 4) [11]. Em nossa
249 análise, observou-se no grupo com doença ativa, menor idade gestacional ao parto ($p = 0,009$)
250 e tendência a prematuridade ($p = 0,083$), além da doença ativa, as pacientes desse subgrupo
251 usaram maior dose (moderada/alta) de prednisona ($p < 0,001$). Na literatura, de acordo com
252 *Chakravarty et al*, o uso de prednisona na concepção foi associado com maior risco relativo
253 (RR 1.8) do recém-nascido ser prematuro, em um grupo de gestantes com LES, no qual a
254 maioria (68%) apresentaram *flare* durante a gestação [32]. Em outro trabalho, que avaliou 263
255 gestações, das quais 141 (53,8%) tiveram *flare* no período gestacional (SLEPDAI ≥ 4) a taxa
256 de prematuridade foi de 21% [33].

257 Nas gestações avaliadas, a perda fetal não teve relação estatisticamente significativa
258 com a atividade de doença, ao contrário do que diz a literatura, como em um estudo
259 retrospectivo chinês no qual a perda fetal teve relação com as manifestações de atividade de
260 doença, principalmente proteinúria $> 1\text{g}/24\text{grs}$ (OR 14.85 95% CI 6.25-35.31. e

261 hipocomplementemia (OR 11.43, 95% CI 5.15-25.33) [21]. Alguns fatores, possivelmente,
262 estiveram relacionados a ausência dessa correlação no nosso estudo, como o tamanho da
263 amostra. Além disso, o grupo em bom controle da doença (SLEPDAI < 4) foram pacientes
264 com índice de massa corporal mais baixo ($p < 0,001$) e menor uso de ácido fólico na gestação
265 atual ($p = 0,021$), fatores que podem ter contribuído para o maior número de perdas fetais nesse
266 subgrupo. A literatura já demonstrou que mulheres com baixo peso tem mais abortos
267 espontâneos comparadas com as de peso dentro da normalidade [34].

268 A hidroxicloroquina foi utilizada durante o tratamento de 75% das gestações
269 analisadas e, apesar de não ter tido associação significativa, houve uma tendência de menor
270 ocorrência de aborto/natimorto no grupo de pacientes que utilizaram o medicamento
271 ($p = 0,071$). Na literatura, o uso dessa droga também não tem relação com perda fetal [35-36].
272 Porém, numa recente meta-análise, onde foram avaliadas 3.948 gestações de portadoras de
273 doenças autoimunes, o uso da hidroxicloroquina reduziu o índice de partos prematuros no
274 subgrupo com LES (OR 0.84, 95% CI 0.73–0.96) [37]. Além disso, outras evidências
275 apontam que o peso ao nascer é maior nas gestantes que utilizaram a medicação (2757.0
276 ± 583.5 g vs 2542.3 ± 908.3 g, $p = 0,001$) comparadas às que não usaram [13].

277 Outro dado relevante deste estudo foi a associação positiva e significativa
278 entre o tempo de doença e a idade gestacional ($r_s = 0,442$; $p = 0,011$), ou seja, quanto
279 maior o tempo de doença, maior a idade gestacional. Este desfecho, possivelmente, está
280 relacionado ao melhor controle da doença com o passar do tempo e, conseqüentemente, a
281 possibilidade de iniciar a gestação com a doença controlada. Em um estudo retrospectivo no
282 qual 75 pacientes tiveram o início dos sintomas e diagnóstico do LES na gestação, a taxa de
283 perda fetal foi de 45.3% comparada com 21.8% daquelas que tiveram diagnóstico anterior ao
284 período gestacional [38].

285 As limitações desse estudo foram o tamanho da amostra, ser uma amostra de
286 conveniência cuja maior parte dos dados são retrospectivos, unicêntrico e ter sido

desenvolvido durante a pandemia da COVID-19, período no qual foi orientado às pacientes com LES os riscos aumentados de uma gestação.

Conclusão

Nosso estudo demonstrou que a atividade de doença no LES interfere nos desfechos gestacionais como prematuridade, recém-nascidos pequenos para idade gestacional e óbito neonatal. O controle da doença é fundamental para evitar esses desfechos, por isso é importante manter os imunomoduladores no período gestacional. Esses dados podem contribuir para a elaboração de protocolos locais para manejos de LES na gestação, pois, os dados brasileiros relacionados ao tema são escassos.

Referências

1. Hochberg MC, Gravallese EM, Selman AJ, Weinblatt ME, Weisman MH. *Rheumatology*; 7.ed. London: Elsevier 2019. 860 p.
2. Giambalvo S, Garaffoni C, Silvagni E, Furini F, Rizzo R, Govoni M, Bortoluzzi A. Factors associated with fertility abnormalities in women with systemic lupus erythematosus: a systematic review and meta-analysis. *Autoimmun Rev.* 2022; 21:103038. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2022.103038>.
3. Tian J, Zhang D, Yao X, Huang Y, Lu Q. Global epidemiology of systemic lupus erythematosus: a comprehensive systematic analysis and modelling study. *Ann Rheum Dis.* 2023; 82:351-56. <https://doi.org/10.1136/ard-2022-223035>.
4. Maynard S, Guerrier G, Duffy M. Pregnancy in women with systemic lupus and lupus nephritis. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2019; 26:330-37. <https://doi.org/10.1053/j.ackd.2019.08.013>.

- 313 5. Barber MRW, Drenkard C, Falasinnu T, Hoi A, Mak A, Kow NY, Svenungsson E, Peterson
314 J, Clarke AE, Ramsey-Goldman R. Global epidemiology of systemic lupus erythematosus.
315 *Nat Rev Rheumatol.* 2021; 17:515-32. <https://doi.org/10.1038/s41584-021-00668-1>.
- 316 6. McMurray RW, May W. Sex hormones and systemic lupus erythematosus: review and
317 meta-analysis. *Arthritis Rheum.* 2003; 48:2100-10. <https://doi.org/10.1002/art.11105>.
- 318 7. Nahal SK, Selmi C, Gershwin ME. Safety issues and recommendations for successful
319 pregnancy outcome in systemic lupus erythematosus, *J. Autoimmun.* 2018; 93:16-23.
320 <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2018.07.016>.
- 321 8. Teng YKO, Bredewold EOW, Rabelink TJ, Huizinga TWJ, Eikenboom HCJ, Limper M,
322 Fritsch-Stork RDE, Bloemenkamp KWM, Sueters M.. An evidence-based approach to pre-
323 pregnancy counselling for patients with systemic lupus erythematosus, *Rheumatology.* 2018;
324 57:1707-20. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kex374>.
- 325 9. Wu J, Zhang W-H, Ma J, Bao C, Liu J, Di W. Prediction of fetal loss in Chinese pregnant
326 patients with systemic lupus erythematosus: a retrospective cohort study. *BMJ Open.* 2019;
327 9:e023849. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2018-023849>.
- 328 10. Buyon Jp, Kim My, Guerra Mm, Laskin CA, Petri M, Lockshin MD, et al. Predictors of
329 pregnancy outcomes in patients with lupus: A cohort study. *Ann Intern Med.* 2015; 163:153-
330 63. <https://doi.org/10.7326/M14-2235>.
- 331 11. Yelnik CM, Laskin CA, Porter TF, Branch DW, Buyon JP, Guerra MM, et al. Lupus
332 anticoagulant is the main predictor of adverse pregnancy outcomes in aPLpositive patients:
333 validation of PROMISSE study results. *Lupus Sci Med.* 2016; 12:e000131.
334 <https://doi.org/10.1136/lupus-2015-000131>.
- 335 12. Sammaritano LR, Bermas BL, Chakravarty EE, Chambers C, Clowse MEB, Lockshin
336 MD, et al. 2020 American college of rheumatology guideline for the management of

337 reproductive health in rheumatic and musculoskeletal diseases. *Arthritis Care Res (Hoboken)*.
338 2020; 72:461-88. <https://doi.org/10.1002/acr.24130>.

339 13. Andreoli L, Bertias GK, Agmon-Levin N, Brown S, Cervera R, Costedoat-Chalumeau N,
340 et al. EULAR recommendations for women's health and the management of family planning,
341 assisted reproduction, pregnancy and menopause in patients with systemic lupus
342 erythematosus and/or antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis*. 2017; 76:476-85.
343 <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-209770>.

344 14. Seo MR, Chae J, Kim YM, Cha HS, Choi SJ, Oh S, Roh CR. Hydroxychloroquine
345 treatment during pregnancy in lupus patients is associated with lower risk of preeclampsia.
346 *Lupus*. 2019; 28:722-30. <https://doi.org/10.1177/0961203319843343>.

347 15. Canti V, Scarrone M, Lorenzo R, Ramirez GA, Erra R, Bordoli S, Cella S, Schmit E, Rosa
348 S, Castiglioni MT, Rovere-Querini P. Low incidence of intrauterine growth restriction in
349 pregnant patients with systemic lupus erythematosus taking hydroxychloroquine. *Immunol*
350 *Med*. 2021; 44:204-10. <https://doi.org/10.1080/25785826.2020.1868652>.

351 16. Añón-Oñate I, Cáliz-Cáliz R, Rosa-Garrido C, Pérez-Galán MJ, Quirosa-Flores S,
352 Pancorbo-Hidalgo PL. Multidisciplinary unit improves pregnancy outcomes in women with
353 rheumatic diseases and hereditary thrombophilias: An observational study. *J Clin Med*. 2021;
354 10:1487. <https://doi.org/10.3390/jcm10071487>.

355 17. Buyon JP, Kalunian KC, Ramsey-Goldman R, Petri MA, Lockshin MD, Ruiz-Irastorza G,
356 Khamashta M. Assessing disease activity in SLE patients during pregnancy. *Lupus*. 1999;
357 8:677-84. <https://doi.org/10.1191/096120399680411272>.

358 18. Howson CP, Kinney MV, Lawn JE. Born too soon: the global action report on preterm
359 birth. Geneva: World Health Organization, 2012.

- 360 19. Fenton, TR., Kim, JH. A systematic review and meta-analysis to revise the Fenton growth
361 chart for preterm infants. *BMC Pediatr.* 2013; 59:1-13. [https://doi.org/10.1186/1471-2431-13-](https://doi.org/10.1186/1471-2431-13-59)
362 59.
- 363 20. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, Cervera R, et al. International
364 consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid
365 syndrome (APS). *J Thromb Haemost.* 2006; 4:295-306. [http://dx.doi.org/10.1111/j.1538-](http://dx.doi.org/10.1111/j.1538-7836.2006.01753.x)
366 7836.2006.01753.x.
- 367 21. Wu J, Zhang W-H, Ma J, Bao C, Liu J, Di W. Prediction of fetal loss in Chinese pregnant
368 patients with systemic lupus erythematosus: a retrospective cohort study. *BMJ Open.* 2019;
369 9:e023849. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2018-023849>.
- 370 22. Rajendran A, Eudy AM, Balevic SJ, Clowse MEB. The importance of pregnancy planning
371 in lupus pregnancies. *Lupus.* 2021; 30:741-51. <https://doi.org/10.1177/0961203321989803>.
- 372 23. Chen D, Lao M, Zhang J, Zhan Y, Li W, Cai X, Zhan Z. Fetal and maternal outcomes of
373 planned pregnancy in patients with systemic lupus erythematosus: A retrospective multicenter
374 study. *J Immunol Res.* 2018; 3. <https://doi.org/10.1155/2018/2413637>.
- 375 24. Sheng X, Song X, Xiong Y, Ren T, Chang X, Wu J, Cao J, Cheng T, Wang M. Maternal
376 and infant outcomes of pregnancy associated with anti-SSA/RO antibodies: a systematic
377 review and meta-analysis. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2023; 21:1-10
378 <https://doi.org/10.1186/s12969-023-00803-0>.
- 379 25. Izmirly P, Kim M, Friedman DM, Costedoat-Chalumeau N, Clancy R, Copel JA, Phoon
380 CKL, Cuneo BF, Cohen RE, Robins K, Masson M, Wainwright BJ, Zahr N, Saxena A, Buyon
381 JP. Hydroxychloroquine to Prevent Recurrent Congenital Heart Block in Fetuses of Anti-
382 SSA/Ro-Positive Mothers. *J Am Coll Cardiol.* 2020; 76:292-302.
383 <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.05.045>.

- 384 26. Bearak JM, Popinchalk A, Beavin C, Ganatra B, Moller AB, Tunçalp Ö, Alkema L.
385 Country-specific estimates of unintended pregnancy and abortion incidence: a global
386 comparative analysis of levels in 2015–2019. *BMJ Global Health.* 2022; 7:e007151.
387 <https://doi.org/10.1136/bmjgh-2021-007151>.
- 388 27. Chawanpaiboon S, Vogel JP, Moller AB, Lumbiganon P, Petzold M, Hogan D, Landoulsi
389 S, Jampathong N, Kongwattanakul K, Laopaiboon M, Lewis C, Rattanakanokchai S, Teng
390 DN, Thinkhamrop J, Watananirun K, Zhang J, Zhou W, Gülmezoglu AM. Global, regional,
391 and national estimates of levels of preterm birth in 2014: a systematic review and modelling
392 analysis. *Lancet Glob Health.* 2019; 7:e37-e46. [https://doi.org/10.1016/S2214-](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(18)30451-0)
393 [109X\(18\)30451-0](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(18)30451-0).
- 394 28. Dugas C, Slane VH. Miscarriage. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls
395 Publishing; 2023. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK532992/>.
- 396 29. Giordano JC, Parpinelli MA, Cecatti JG, Haddad SM, Costa ML, Surita FG, Pinto E Silva
397 JL, Sousa MH. The burden of eclampsia: results from a multicenter study on surveillance of
398 severe maternal morbidity in Brazil. *PLoS One.* 2014; 9:e97401.
399 <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0097401>.
- 400 30. Heit JA, Kobbervig CE, James AH, Petterson TM, Bailey KR, Melton LJ. Trends in the
401 incidence of venous thromboembolism during pregnancy or postpartum: a 30-year
402 population-based study. *Ann Intern Med.* 2005; 143:697-706. [https://doi.org/10.7326/0003-](https://doi.org/10.7326/0003-4819-143-10-200511150-00006)
403 [4819-143-10-200511150-00006](https://doi.org/10.7326/0003-4819-143-10-200511150-00006).
- 404 31. Bundhun PK, Soogund MZ, Huang F. Impact of systemic lupus erythematosus on
405 maternal and fetal outcomes following pregnancy: A meta-analysis of studies published
406 between years 2001-2016. *J Autoimmun.* 2017; 79:17-27.
407 <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2017.02.009>.

- 408 32. Chakravarty EF, Colón I, Langen ES, Nix DA, El-Sayed YY, Genovese MC, Druzin ML.
409 Factors that predict prematurity and preeclampsia in pregnancies that are complicated by
410 systemic lupus erythematosus. *Am J Obstet Gynecol.* 2005; 192:1897-904.
411 <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2005.02.063>.
- 412 33. Zhan Z, Yang Y, Zhan Y, Chen D, Liang L, Yang X. Fetal outcomes and associated factors
413 of adverse outcomes of pregnancy in southern Chinese women with systemic lupus
414 erythematosus. *PLoS One.* 2017; 12:e0176457 <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0176457>.
- 415 34. Rashid H, Ma E, Ferdous F, Ekström E-C, Wagatsuma Y. First-trimester fetal growth
416 restriction and the occurrence of miscarriage in rural Bangladesh: A prospective cohort study.
417 *PLoS ONE.* 2017; 12:e0181967. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0181967>.
- 418 35. Duan J, Ma D, Wen X, Guo Q, Gao J, Zhang G, Xu K, Zhang L. Hydroxychloroquine
419 prophylaxis for preeclampsia, hypertension and prematurity in pregnant patients with
420 systemic lupus erythematosus: A meta-analysis. *Lupus.* 2021; 30:1163-74.
421 <https://doi.org/10.1177/09612033211007199>.
- 422 36. Clowse MEB, Eudy AM, Balevic S, Sanders-Schmidler G, Kosinski A, Fischer-Betz R,
423 Gladman DD, Molad Y, Nalli C, Mokbel A, Tincani A, Urowitz M, Bay C, van Noord M,
424 Petri M. Hydroxychloroquine in the pregnancies of women with lupus: a meta-analysis of
425 individual participant data. *Lupus Sci Med.* 2022; 9:e000651. [https://doi.org/10.1136/lupus-](https://doi.org/10.1136/lupus-2021-000651)
426 [2021-000651](https://doi.org/10.1136/lupus-2021-000651).
- 427 37. Liu Y, Wei Y, Zhang Y, Yang H. Hydroxychloroquine significantly decreases the risk of
428 preeclampsia in pregnant women with autoimmune disorders: a systematic review and meta-
429 analysis. *Clin Rheumatol.* 2023; 42:1223-35. <https://doi.org/10.1007/s10067-022-06496-2>.
- 430 38. Zhan ZP, Yang Y, Zhan YF, Chen DY, Liang LQ, Yang XY. Clinical features and adverse
431 pregnancy outcomes of new onset systemic lupus erythematosus during pregnancy. *Zhonghua*
432 *Yi Xue Za Zhi.* 2016; 96:3300-04. <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2016.41.005>.

Tabela 1. Variáveis sociodemográficas e clínicas maternas, na concepção.

Variáveis sociodemográficas	N = 40
Idade (anos) – média ± DP	28,9 ± 6,1
IMC (kg/m ²) – média ± DP	26,2 ± 6,3
Nível de escolaridade – n (%)	
Fundamental	4 (10,0)
Médio	22 (55,0)
Superior incompleto	8 (20,0)
Desconhecido	6 (15,0)
Gestação planejada – n (%)	
Não	28 (70,0)
Sim	12 (30,0)
Comorbidades Prévias (n%)	
Diabetes Mellitus	2 (5,0)
Hipertensão Arterial Sistêmica	7 (17,5)
Doença Renal Crônica	3 (7,5)
Trombose prévia	6 (15,0)

Tabela 2. Perfil sorológico da positividade dos autoanticorpos das 40 gestações avaliadas.

Variáveis do perfil sorológico	N = 40
Fator Anti Nuclear- Padrão (n=40; 100%) – n (%)	
Nuclear homogêneo	18 (46,2)
Nuclear pontilhado	5 (12,8)
Nuclear pontilhado fino denso	5 (12,8)
Nuclear pontilhado grosso	6 (15,4)
Nuclear pontilhado fino	5 (12,8)
Anti-SSB – n (%)	
Positivo	3 (7,5)
Anti-SSA n (%)	
Positivo	11 (27,5)
Anti cardiolipinas (n=36; 90%) – n (%)	
Positivo	6 (16,7)
Anticoagulante lúpico (n=33; 82,5%) – n (%)	
Positivo	0 (0)
Beta-2- glicoproteína-1 (n=6; 15%) – n (%)	
Positivo	1 (16,7)
Complemento Consumido	
C3	15 (37,5)
C4	5 (12,5)

Tabela 3. Desfechos maternos e fetais nas 40 gestações avaliadas.

Variáveis	n=40
Desfechos Fetais	
Aborto/Natimorto (n= 40; 100%) – n (%)	
Não	32 (80,0)
Sim	8 (20,0)
Perda fetal (n=8, 100%) – n (%)	
< 12 semanas	4 (50,0)
≥12 semanas	4(50,0)
Idade Gestacional no parto (semanas, n=32) – média ± DP	36,3 ± 3,4
Pré-termo – n (%)	15/32 (46,9)
Ruptura prematura de membranas (n=32; 80%) – n (%)	
Não	23 (71,9)
Sim	9 (28,1)
Tipo de parto (n=32; 80%) – n (%)	
Vaginal espontâneo	7 (21,9)
Vaginal induzido	1 (3,1)
Cesária	24 (75,0)
Peso ao nascer (g, n=32; 80%) – média ± DP	2660 ± 777
Baixo peso corrigido pela IG/Pequeno para IG – n (%)	8/34 (23,5)
Amamentação (n=32; 80%) – n (%)	
≤ 4 semanas	15 (46,9)
> 4 semanas	17 (53,1)
Bloqueio cardíaco congênito (não; n=32) – n (%)	32 (100)

436

Malformações fetais (n=32; 80%) – n (%)

Não	30 (93,8)
-----	-----------

Sim	2 (6,3)
-----	---------

Óbito Neonatal – n (%)

Não	29 (90,6)
-----	-----------

Sim	3(9,4)
-----	--------

Desfechos Maternos

Pré-Eclâmpsia (n=40; 100%) – n (%)

437

Não	30 (75,0)
-----	-----------

Sim	10 (25,0)
-----	-----------

Diabetes Mellitus gestacional – n (%)

Não	33 (82,5)
-----	-----------

Sim	7 (17,5)
-----	----------

Trombose na gestação /puerpério– n (%)

Não	38 (95,0)
-----	-----------

Sim	2 (5,0)
-----	---------

Hospitalização na gestação/puerpério – n (%)

Não	23 (57,5)
-----	-----------

Sim	17 (42,5)
-----	-----------

438

439

440

Tabela 4. Associações dos desfechos gestacionais maternos-fetais com a atividade da doença pelo SLEPDAI.

Variáveis	Atividade da doença		P
	Ativa	Inativa	
	(SLEPDAI \geq 4)	(SLEPDAI $<$ 4)	
Aborto/Natimorto – n (%)	3 (20,0)	5 (21,7)	1,000
Idade Gestacional no parto (semanas) – média \pm DP	34,2 \pm 4,0	37,7 \pm 1,9	0,009
Pré-termo – n (%)	9 (69,2)	6 (31,6)	0,083
Ruptura prematura de membranas – n (%)	5 (38,5)	4 (21,1)	0,427
Hospitalização materna – n (%)	9 (56,3)	8 (34,8)	0,317
Pré-Eclâmpsia – n (%)	7 (43,8)	3 (13,0)	0,060
Baixo peso pela IG/Pequeno para IG – n (%)	6 (46,2)	2 (9,5)	0,033
Malformações na gestação – n (%)	2 (15,4)	0 (0,0)	0,157
Óbito neonatal – n (%)	3 (23,1)	0 (0,0)	0,058

441

Tabela 5. Associação entre atividade de doença e o uso de medicações imunossupressoras na
gestação.

442

Medicações	Atividade da doença		P
	Ativa (SLEDAI/SLEPDAI \geq 4)	Inativa (SLEDAI/SLEPDAI $<$ 4)	
Uso de Hidroxicloroquina	11 (68,8)	19 (79,2)	0,482
Uso de Azatioprina	7 (43,8)	13 (54,2)	0,747
Uso de Prednisona			$<0,001$
Zero	1 (6,3)	15 (62,5)	
Baixa Dose ($\leq 7,5$ mg)	1 (6,3)	4 (16,7)	
Média Dose ($>7,5$ e ≤ 30 mg)	7 (43,8)	2 (8,3)	
Alta dose (>30 mg)	7 (43,8)	3 (12,5)	

ANEXO 1

Ficha de coleta – Coorte Gestantes LES

Nº de identificação no estudo:

Prontuário:

Iniciais:

Informações Maternas	
1. Idade:	DN:
2. Altura:	_____ cm
3. Peso antes ou início da gestação	_____ kg
4. Escolaridade	Maior nível ou total de anos completos de estudo:
5. Uso de álcool na gestação:	() sim () não
6. Tabagismo na gestação:	() sim () não
Características da Doença Reumática	
7. Diagnostico reumatológico:	Somente LES () () LES + outra doença reumática Qual?
8. Critério preenchido:	() 1997 () 2012 () 2018
9. Tempo de doença:	Meses ou anos de dx:
10. Gravidade de doença (médico)	EVA ou Escala numérica:
11. Anticorpos com títulos:	() aCL _____ () LA _____ () b2glicoproteína 1 _____ () FAN _____ Padrao _____ () aDNAds _____

	<input type="checkbox"/> anti-SSA _____ <input type="checkbox"/> anti-SSB _____ <input type="checkbox"/> anti-Sm _____ <input type="checkbox"/> anti-RNP _____ C3 _____ C4 _____
12. Flares (definidos pelo médico)	<input type="checkbox"/> sim <input type="checkbox"/> não Quantos?
13. Atividade de doença (médico):	EVA ou escala numérica: _____
14. Atividade de doença (score):	SLEPDAI: _____ SLEDAI: _____(puerpério) SLICC: _____
15. PCR:	_____mg/L
16. Atividade de doença (paciente):	EVA ou escala numérica
17. Escore global de saúde (paciente):	EVA ou escala numérica
Comorbidades Prevalentes	
18. Comorbidades:	<input type="checkbox"/> SAF <input type="checkbox"/> DM <input type="checkbox"/> HAS <input type="checkbox"/> Dç Renal <input type="checkbox"/> Evento trombótico prévio
História Obstétrica	
19. Gesta (número):	
20. Para (número):	
21. Desfechos gestacionais prévios:	Morte fetal prévia <input type="checkbox"/> Quantas? _____ Semanas _____ RN vivo <input type="checkbox"/> Quantos? _____ Semanas _____
22. RN pré-termos (quantos?):	

23. Mortes neonatais (quantos?):	
24. Malformações congênitas prévias:	Texto livre
25. Doença hipertensiva da gestação prévia:	() sim () não Considerar Pré-eclampsia, eclampsia e Sd HELLP
Gestação Atual	
26. Gestação planejada:	() sim () não
27. Reprodução assistida:	() sim () não
28. Data estimada da concepção:	Dia/mês/ano
29. Feto único ou múltiplos:	Número de fetos:
30. Eventos Adversos de Interesse:	<p>1. Sim ou não</p> <p>a. () Dç hipertensiva da gestação</p> <p>b. () Pré-eclampsia/eclampsia/ HELLP</p> <p>c. () Diabetes gestacional</p> <p>d. () Eventos trombo-embólicos</p> <p>2. Data do início do evento _____</p> <p>3. () Hospitalização () Óbito</p>
31. Outros eventos adversos graves:	<p>1. Tipo de evento _____</p> <p>2. Data do início _____</p> <p>3. () Hospitalização () Óbito</p>
Parto/Desfecho da Gestação Atual	4.
32. Interrupção eletiva:	<p>1. () sim () não</p> <p>2. Idade gestacional _____</p> <p>3. Motivo () Malformações () Outros</p>
33. Morte fetal:	1. Aborto/Natimorto () sim () não

	2. Idade Gestacional no diagnóstico _____
34. Nascidos vivos:	() sim () não
35. Idade gestacional no parto:	_____semanas _____dias
36. Ruptura prematura de membranas:	() sim () não
37. Tipo de parto:	<p>1. () Vaginal espontâneo () Vaginal Induzido () Parto cesariano</p> <p>2. Motivo para parto cesariano () Eletivo () Causas fetais () Causas maternas () Causas materno-fetais () Desconhecido</p>
Desfechos Neonatais	
38. Peso ao nascimento:	_____g
39. Sexo:	() masculino () feminino () outros
40. Amamentação:	() sim, por ao menos 4 semanas () não Tempo: _____semanas
41. Bloqueio cardíaco congênito:	() sim () não
42. Malformações congênicas:	Texto livre:
43. Eventos adversos fetais graves nos primeiros 28 dias de vida:	<p>1. Tipo de evento <input type="checkbox"/> texto livre _____</p> <p>2. Data de início do evento: _____</p> <p>3. () Hospitalização () Óbito</p>
Tratamento (12 meses anteriores à	

concepção)	
44. Uso de DMARD:	1. () sim () não 2. Qual? _____ 3. Data de início/suspensão
45. Uso de corticoide oral:	() sim () não
46. Uso de medicamento potencialmente teratogênico:	Texto livre:
Tratamento na gestação e pos-parto:	
47. Uso de DMARDs :	1. () sim () não 2. Qual? 3. Dose: 4. Intervalo de uso: 5. Data de início/suspensão: 6. Motivo para suspensão:
48. Uso de corticoide oral:	1. () sim () não 2. Dose: 3. Intervalo de uso: 4. Data de início/suspensão:
49. Uso de corticoide intra-articular	1. () sim () não 2. Qual? _____ 3. Data de aplicação:
50. Uso de AINEs	1. () sim () não 2. Qual? _____ 3. Data de início/suspensão:
Outros tratamentos na gestação:	

453

51. Uso de tratamentos:	<ol style="list-style-type: none">1. HAS () sim () não 2. AAS () sim () não 3. Ácido fólico () sim () não 4. Heparina/ACOs () sim () não
-------------------------	---

454

455

ANEXO 2**TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**

Você está sendo convidada a participar da pesquisa intitulada “COORTE AMBISPECTIVA DE GESTANTES COM LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO EM ACOMPANHAMENTO NO AMBULATÓRIO DO SERVIÇO DE REUMATOLOGIA DO HC-UFU”, sob a responsabilidade dos pesquisadores: Roberto Ranza, Mariana Cecconi, João Lucas O’Connell e Isadora Ribeiro Viana Brito. Nesta pesquisa nós estamos buscando descobrir informações importantes relacionadas à gravidez de mulheres portadoras de lúpus eritematoso sistêmico, através dos registros dos prontuários, e assim melhorar as condições de atendimento no serviço do HCUFU.

O Termo/Registro de Consentimento Livre e Esclarecido está sendo obtido pelo pesquisador: Isadora Ribeiro Viana Brito (conforme item IV da Resolução nº 466/2012 ou Capítulo. III da Resolução nº 510/2016).

Na sua participação, durante a consulta de rotina, você será convidada a ser incluída na pesquisa. Caso aceite, coletaremos dados do seu prontuário como exames e medicamentos que está ou estava usando durante a gravidez. Além disso, dados como peso do recém-nascido, complicações no parto, condições da mãe e do bebê após o parto também serão coletados. Informamos que você pode se recusar a responder qualquer questão que lhe traga constrangimento, sem nenhum prejuízo, tanto no seu acompanhamento quanto ao tratamento neste serviço.

Em nenhum momento você será identificado. Os resultados da pesquisa serão publicados e ainda assim a sua identidade será preservada.

482 Você não terá nenhum gasto e nem ganho financeiro por participar na pesquisa.
483 Havendo algum dano decorrente da pesquisa, você terá direito a solicitar indenização através
484 das vias judiciais (Código Civil, Lei 10.406/2002, Artigos 927 a 954 e Resolução CNS nº 510
485 de 2016, Artigo 19). Os riscos consistem em identificação do participante, mesmo que os
486 dados sejam obtidos através da análise de prontuários e de não haver necessidade de qualquer
487 intervenção direta no seu tratamento ou acompanhamento. Para minimizar esse risco, você
488 receberá um código numérico e os pesquisadores se comprometerão em manter sigilo
489 absoluto acerca de todos os dados que possam expor você como participante da pesquisa.
490 Além disso, a abordagem inicial para assinatura do TCLE poderá gerar desconforto por trazer
491 lembranças que possam ser desconfortáveis para você, porém será realizado todo acolhimento
492 necessário dentro das consultas, incluindo a possibilidade de consultas adicionais para
493 atendimento desta demanda. Os benefícios serão: Conhecer os desfechos e complicações de
494 gestantes com Lúpus Eritematoso Sistêmico do serviço de reumatologia do HC/UFU e assim
495 melhorar a qualidade da assistência revendo com detalhes o protocolo de tratamento e
496 acompanhamento. Além, da possibilidade de reduzir mortalidade da mãe e do bebê nas futuras
497 gestações tanto da participante quanto de outras mulheres que não foram inclusas na pesquisa.

498 Você é livre para deixar de participar da pesquisa a qualquer momento sem qualquer
499 prejuízo ou coação. Até o momento da divulgação dos resultados, você também é livre para
500 solicitar a retirada dos seus dados da pesquisa.

501 **Uma via original deste Termo de Consentimento Livre e Esclarecido ficará com**
502 **você, assinada e rubricada pelos pesquisadores.**

503 Em caso de qualquer dúvida ou reclamação a respeito da pesquisa, você poderá entrar
504 em contato com **Isadora Ribeiro Viana Brito**, na instituição Hospital das Clínicas da UFU
505 telefone: **34 32182849**, no horário: 8h –17h de segunda a sexta. Para obter orientações quanto
506 aos direitos dos participantes de pesquisa acesse a cartilha no link:

507 https://conselho.saude.gov.br/images/comissoes/conep/documentos/Cartilha_Direitos_Eticos_20
508 20.pdf. Você poderá também entrar em contato com o Comitê de Ética na Pesquisa com
509 Seres Humanos – CEP, da Universidade Federal de Uberlândia, localizado na Av. João
510 Naves de Ávila, nº 2121, bloco A, sala 224, *campus* Santa Mônica – Uberlândia/MG, 38408-
511 100; pelo telefone (34) 3239-4131 ou pelo e-mail **cep@propp.ufu.br**. O CEP/UFU é um
512 colegiado independente criado para defender os interesses dos participantes das pesquisas em
513 sua integridade e dignidade e para contribuir para o desenvolvimento da pesquisa dentro de
514 padrões éticos conforme resoluções do Conselho Nacional de Saúde.

515
516
517 Uberlândia, de de 20.....

518
519
520 Assinatura do(s) pesquisador(es)

521
522
523 Eu aceito participar do projeto citado acima, voluntariamente, após ter sido devidamente
524 esclarecido.

525
526
527 Assinatura do participante de pesquisa.

528
529
530

5 REFERÊNCIAS

1. CARVALHO, M. A., LANNA, C. C. D., BERTOLO, M. B., FERREIRA, G. **Reumatologia: Diagnóstico e tratamento**. 5. ed. São Paulo: AC Farmacêutica, 2019.
2. HOCHBERG, M. C., GRAVALLESE, E. M., SELMAN, A. J., WEINBLATT, M. E., WEISMAN, M. H. **Rheumatology**; 7.ed. London: Elsevier, 2019. 860 p.
3. VASCONCELOS, J. T. S. **Livro da sociedade brasileira de reumatologia**. 3 ed. Barueri: Manole, 2019.
4. TIAN, J., ZHANG, D., YAO, X., HUANG, Y., LU, Q. Global epidemiology of systemic lupus erythematosus: a comprehensive systematic analysis and modelling study. **Annals of the Rheumatic Diseases**, v. 82, n. 3, p. 351-356, 2023. <https://doi.org/10.1136/ard-2022-223035>.
5. BARBER, M. R. W., DRENKARD, C., FALASINNU, T., HOI, A., MAK, A., KOW, N. Y., SVENUNGSSON, E., PETERSON, J., CLARKE, A. E., RAMSEY-GOLDMAN, R. Global epidemiology of systemic lupus erythematosus. **Nature Reviews Rheumatology**, v. 17, n. 9, p. 515-532, 2021. <https://doi.org/10.1038/s41584-021-00668-1>.
6. BUIE, J., MCMILLAN, E., KIRBY, J., CARDENAS, L. A., EFTEKHARI, S., FELDMAN, C. H., GAWUGA, C., KNIGHT, A. M., LIM, S. S., MCCALLA, S., MCCLAMB, D., POLK, B., WILLIAMS, E., YELIN, E., SHAH, S., COSTENBADER, K. H. Disparities in lupus and the role of social determinants of health: current state of knowledge and directions for future research. **ACR Open Rheumatology**, v. 5, n. 9, p. 454-464, 2023. <https://doi.org/10.1002/acr2.11590>.
7. MCMURRAY, R. W., MAY, W. Sex hormones and systemic lupus erythematosus: review and meta-analysis. **Arthritis & Rheumatology**, v. 48, n. 8, p. 2100-2110, 2003. <https://doi.org/10.1002/art.11105>.
8. HARTMAN, E. A. R., VAN ROYEN-KERKHOF, A., JACOBS, J. W. G., WELSING, P. M. J., FRITSCH-STORK, R. D. E. Performance of the 2012 Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria versus the 1997 American College of Rheumatology classification criteria in adult and juvenile systemic lupus erythematosus. A systematic review and meta-analysis. **Autoimmunity Reviews**, v. 17, n. 3, p. 316-322, 2018. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2018.01.007>.
9. HOCHBERG, M. C. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. **Arthritis & Rheumatology**, v. 40, n. 9, p. 1725, 1997. <https://doi.org/10.1002/art.1780400928>.
10. PETRI, M., ORBAI, A. M., ALARCON, G. S., GORDON, C., MERRILL, J. T., et al. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. **Arthritis & Rheumatology**, v. 64, n. 8, p. 2677-2686, 2012. <https://doi.org/10.1002/art.34473>.

11. ZANEVAN, I. R., ABREU, A. C. P., MARQUES, A. P. C., JÚNIOR, D. G. D., CHAGAS, J. M. A., SANTOS, J. V. L., LOBO, T. P. M., PRATES, L. S. Lúpus Eritematoso Sistêmico: limitações da classificação atual e perspectivas diagnósticas. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 5, n. 1, p. 237–249, 2022. <https://doi.org/10.34119/bjhrv5n1-022>.
12. ARINGER, M., COSTENBADER, K., DAIKH, D., BRINKS, R., MOSCA, M., et al. European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology classification criteria for systemic lupus erythematosus. **Annals of the Rheumatic Diseases**, v. 78, n. 9, p. 1151-1159, 2019. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2018-214819>.
13. LU, W., TIAN, F., MA, J., ZHONG, Y., LIU, Z., XUE, L. Diagnostic accuracy of the European League against rheumatism/American College of Rheumatology-2019 versus the Systemic Lupus International Collaborating Clinics-2012 versus the ACR-1997 classification criteria in adult systemic lupus erythematosus: A systematic review and meta-analysis. **Frontiers in Immunology**, v. 12, n. 13, p. 1023451, 2022. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.1023451>.
14. ARINGER, M., JOHNSON, S. R. Classifying and diagnosing systemic lupus erythematosus in the 21st century. **Rheumatology**, v. 5, n. 59, p. v4-v11, 2020. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keaa379>.
15. WEENING, J. J., D'AGATI, V. D., SCHWARTZ, M. M., SESHAN, S. V., ALPERS, C. E., et al. The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. **Kidney International**, v. 65, n. 2, p. 521-530, 2004. <https://doi.org/10.1111/j.1523-1755.2004.00443.x>
16. The American College of Rheumatology nomenclature and case definitions for neuropsychiatric lupus syndromes. **Arthritis & Rheumatology**, v. 42, n. 4, p. 599-608, 1999. [https://doi.org/10.1002/1529-0131\(199904\)42:4<599::AID-ANR2>3.0.CO;2-F](https://doi.org/10.1002/1529-0131(199904)42:4<599::AID-ANR2>3.0.CO;2-F).
17. SAMMARITANO, L. R., BERMAS, B. L., CHAKRAVARTY, E. E., CHAMBERS, C., CLOWSE, M. E. B., et al. American college of rheumatology guideline for the management of reproductive health in rheumatic and musculoskeletal diseases. **Arthritis Care & Research**, v. 72, n. 4, p. 461-488, 2020. <https://doi.org/10.1002/acr.24130>.
18. BUYON, J. P., KALUNIAN, K. C., RAMSEY-GOLDMAN, R., PETRI, M. A., LOCKSHIN, M. D., RUIZ-IRASTORZA, G., KHAMASHTA, M. Assessing disease activity in SLE patients during pregnancy. **Lupus**, v. 8, n. 8, p. 677–684, 1999. <https://doi.org/10.1191/096120399680411272>
19. MAYNARD, S., GUERRIER, G., DUFFY, M. Pregnancy in women with systemic lupus and lupus nephritis. **Advanced Chronic Kidney Disease**, v. 26, n. 5, p. 330-337, 2019. <https://doi.org/10.1053/j.ackd.2019.08.013>.
20. NAHAL, S. K., SELMI, C., GERSHWIN, M. E. Safety issues and recommendations for successful pregnancy outcome in systemic lupus erythematosus,

Journal of Autoimmunity, v. 93, p. 16-23, 2018. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2018.07.016>.

21. CARLSTEN, H., TARKOWSKI, A., HOLMDAHL, R., NILSSON, L. A. Oestrogen is a potent disease accelerator in SLE-prone MRL lpr/lpr mice. **Clinical and Experimental Immunology**, v. 80, n. 3, p. 467-473, 1990. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2249.1990.tb03311.x>.

22. CARLSTEN, H., NILSSON, N., JONSSON, R., TARKOWSKI, A. Differential effects of oestrogen in murine lupus: acceleration of glomerulonephritis and amelioration of T cell-mediated lesions. **Journal of Autoimmunity**, v.4, n. 6, p. 845-856, 1991. [https://doi.org/10.1016/0896-8411\(91\)90048-h](https://doi.org/10.1016/0896-8411(91)90048-h).

23. WU, J., ZHANG, W. H., MA, J., BAO, C., LIU, J., DI, W. Prediction of fetal loss in Chinese pregnant patients with systemic lupus erythematosus: a retrospective cohort study. **BMJ Open**, v. 9, n. 2, p. e023849, 2019. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2018-023849>.

24. BUYON, J. P., KIM, M. Y., GUERRA, M. M., LASKIN, C. A., PETRI, M., et al. Predictors of pregnancy outcomes in patients with lupus: a cohort study. **Annals of Internal Medicine**, v. 163, n. 3, p. 153-163, 2015. <https://doi.org/10.7326/M14-2235>

25. CHEN, D., LAO, M., ZHANG, J., ZHAN, Y., LI, W., CAI, X., ZHAN, Z. Fetal and maternal outcomes of planned pregnancy in patients with systemic lupus erythematosus: A retrospective multicenter study. **Journal of Immunology Research**, v. 3, p. 2413637, 2018. <https://doi.org/10.1155/2018/2413637>.

26. ANDRADE, R. M., MCGWIN, G. JR., ALARCON, G. S., SANCHEZ, M. L., BERTOLI, A. M., FERNANDEZ, M., FESSLER, B. J., APTE, M., ARANGO, A. M., BASTIAN, H. M., VILA, L. M., REVEILLE, J. D. LUMINA Study Group. Predictors of post-partum damage accrual in systemic lupus erythematosus: data from LUMINA, a multiethnic US cohort (XXXVIII). **Rheumatology**, v. 45, n. 11, p. 1380-1384, 2011. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kel222>.

27. CHAKRAVARTY, E. F., COLÓN, I., LANGEN, E. S., NIX, D. A., EL-SAYED, Y. Y., GENOVESE, M. C., DRUZIN, M. L. Factors that predict prematurity and preeclampsia in pregnancies that are complicated by systemic lupus erythematosus. **American Journal of Obstetrics & Gynecology**, v. 192, n. 6, p. 1897-1904, 2005. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2005.02.063>.

28. KO, H. S., AHN, H. Y., JANG, D. G., CHOI, S. K., PARK, Y. G., PARK, I. Y., LEE, G., PARK, S. H., SHIN, J. C. Pregnancy outcomes and appropriate timing of pregnancy in 183 pregnancies in Korean patients with SLE. **International Journal of Medical Sciences**, v. 8, n. 7, p. 577-583, 2011. <https://doi.org/10.7150/ijms.8.577>.

29. FANOURIKIS, A., KOSTOPOULOU, M., ALUNNO, A., ARINGER M, BAJEMA I, et al. 2019 update of the EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. **Annals of the Rheumatic Diseases**, v. 78, n. 6, p. 736-745, 2019. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2019-215089>.

30. LIU, Y., WEI, Y., ZHANG, Y., YANG, H. Hydroxychloroquine significantly decreases the risk of preeclampsia in pregnant women with autoimmune disorders: a systematic review and meta-analysis. **Clinical Rheumatology**, v. 42, n. 5, p. 1223-1235, 2023. <https://doi.org/10.1007/s10067-022-06496-2>.
31. MAYNARD, S., GUERRIER, G., DUFFY, M. Pregnancy in women with systemic lupus and lupus nephritis. **Advanced Chronic Kidney Disease**, v. 26, n. 5, p. 330-337, 2019. <https://doi.org/10.1053/j.ackd.2019.08.013>.
32. SAAVEDRA, M. Á., SÁNCHEZ, A., MORALES, S., ÁNGELES, U., JARA, L. J. Azathioprine during pregnancy in systemic lupus erythematosus patients is not associated with poor fetal outcome. **Clinical Rheumatology**, v. 34, n. 7, p. 1211-1226, 2015. <https://doi.org/10.1007/s10067-015-2987-x>.