



**Universidade do Estado do Rio de Janeiro**

**Centro Biomédico**

**Faculdade de Ciências Médicas**

**Flávia Cunha dos Santos**

**Análise da ocorrência da rotura prematura de membranas ovulares em  
uma coorte de mulheres com lúpus eritematoso sistêmico, acompanhadas  
no Hospital Universitário Pedro Ernesto**

Rio de Janeiro

2020

Flávia Cunha dos Santos

**Análise da ocorrência da rotura prematura de membranas ovulares em uma coorte de mulheres com lúpus eritematoso sistêmico acompanhadas no Hospital Universitário**

**Pedro Ernesto**

Tese apresentada, como requisito parcial para obtenção do título de Doutor, ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas, da Universidade do Estado do Rio de Janeiro.

Orientador: Prof. Dr. Evandro Mendes Klumb

Coorientador: Prof. Dr. Roger Abramino Levy

Rio de Janeiro

2020

CATALOGAÇÃO NA FONTE  
UERJ/REDE SIRIUS/CBA

S237 Santos, Flávia Cunha dos.  
Análise da ocorrência de rotura prematura das membranas ovulares em uma coorte de mulheres com lúpus eritematoso sistêmico acompanhadas no Hospital Universitário Pedro Ernesto/ Flávia Cunha dos Santos – 2020.  
116 f.

Orientador: Evandro Mendes Klumb  
Coorientador: Roger Abramino Levy

Tese (doutorado) – Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Faculdade de Ciências Médicas. Programa de Pós-graduação em Ciências Médicas.

1. Lúpus eritematoso sistêmico - Teses. 2. Complicações na gravidez. 3. Ruptura prematura de membranas fetais. 4. Resultado da gravidez - Teses. I. Klumb, Evandro Mendes. II. Levy, Roger Abramino. III. Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Faculdade de Ciências Médicas. IV. Título.

CDU 616.5-002.525.2:618.3-06

Bibliotecária: Angela da Silva Velho CRB7/4780

Autorizo, apenas para fins acadêmicos e científicos, a reprodução total ou parcial desta tese, desde que citada a fonte.

---

Assinatura

---

Data

Flávia Cunha dos Santos

**Análise da ocorrência de rotura prematura das membranas ovulares em uma coorte de mulheres com lúpus eritematoso sistêmico acompanhadas no Hospital Universitário**

**Pedro Ernesto**

Tese apresentada, como requisito parcial para obtenção do título de Doutor, ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas, da Universidade do Estado do Rio de Janeiro.

Aprovada em 15 de janeiro de 2020.

Coorientador: Prof. Dr. Roger Abramino Levy  
Faculdade de Ciências Médicas – UERJ

Banca Examinadora:

---

Prof. Dr. Evandro Mendes Klumb (Orientador)  
Faculdade de Ciências Médicas - UERJ

---

Prof.<sup>a</sup> Dra. Denise Leite Maia Monteiro  
Faculdade de Ciências Médicas – UERJ

---

Prof. Dr. Geraldo da Rocha Castelar Pinheiro  
Faculdade de Ciências Médicas - UERJ

---

Prof.<sup>a</sup> Dra. Blanca Elena Rios Gomes Bica  
Universidade Federal do Rio de Janeiro

---

Prof. Dr. Renato Augusto Moreira de Sá  
Universidade Federal Fluminense

Rio de Janeiro

2020

## DEDICATÓRIA

Dedico esse trabalho aos meus pais Vera e Walder (*in memoriam*), que me deixaram sementes com as quais pude iniciar o que hoje estou colhendo, as minhas tias Tereza e Regina por me fortalecerem com apoio e ajuda ao longo da caminhada, ao meu marido Bernhard e filhos João Felipe, Bernardo e Gustavo com os quais pretendo para sempre colher os frutos de toda uma vida de esforço e dedicação.

## AGRADECIMENTOS

Agradeço em primeiro lugar ao Professor Evandro Mendes Klumb por ter acreditado em mim e investido seu tempo precioso com esforço e dedicação para que esse trabalho terminasse de forma grandiosa.

Ao Professor Nilson Ramires de Jesus, Mestre dedicado, que sempre me inspirou com seu exemplo sendo incansável nos ensinamentos de uma Obstetrícia rica de conhecimento e habilidades.

Ao Professor Roger Abramino Levy pelo exemplo de generosidade e amor ao próximo que me inspiraram a pensar em pesquisa de uma forma mais humana.

Aos amigos Marcela Lacerda, Guilherme de Jesus e Bruna Rodrigues pela ajuda, opinião, divergência e conselhos. Juntos sempre poderemos mais.

Ao Professor Luis Guillermo Coca Velarde pelo trabalho, conhecimento, paciência e ajuda.

À Professora Mary Therezinha Alexandre Simen Rangel pela dedicação ímpar durante o curso de Pós-graduação e pelas importantes contribuições que levarei para a vida.

A todos os colegas médicos e professores com os quais compartilho o trabalho diário. Tenham certeza que vocês também fazem parte dessa conquista por terem me ajudado e compreendido alguma lacuna de dedicação nesse momento de muito trabalho.

À todas as pacientes e funcionários do Núcleo Perinatal e do serviço de Reumatologia do HUPE que de forma direta ou indireta contribuíram para esse trabalho.

À família e amigos pela compreensão de muitas ausências e pelo incentivo.

À Deus por ter me permitido viver tudo isso.

Quem elegeu a busca, não pode recusar a travessia

*João Guimarães Rosa*

## RESUMO

SANTOS, Flávia Cunha dos. *Análise da ocorrência de rotura prematura das membranas ovulares em uma coorte de mulheres com lúpus eritematoso sistêmico acompanhadas no Hospital Universitário Pedro Ernesto*. 2020. 116 f. Tese (Doutorado em Ciências Médicas) – Faculdade de Ciências Médicas, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2020.

O lúpus eritematoso sistêmico (LES) é uma doença autoimune inflamatória crônica que pode afetar vários órgãos e sistemas. Ocorre predominantemente em mulheres e surge mais frequentemente durante a menacme entre a segunda e terceira décadas de vida, período que coincide com o habitual de gestação na população geral, sendo, portanto, não incomum a concepção em mulheres com LES. Existe uma maior frequência de desfechos adversos nas gestações de mulheres com LES e essas complicações são ainda mais comuns quando a concepção acontece em períodos de atividade da doença com aumento do risco de abortamentos espontâneos, óbito fetal intrauterino, pré-eclâmpsia, crescimento intrauterino restrito (CIUR), prematuridade e rotura prematura de membranas ovulares (RPMO). O objetivo do presente estudo foi analisar a ocorrência da rotura prematura das membranas ovulares (RPMO) em 209 gestações de 190 mulheres com LES acompanhadas no Hospital Universitário Pedro Ernesto (HUPE), no período de 2011 a 2018. Trata-se de estudo de coorte com coleta retrospectiva e prospectiva de dados, com inclusão de pacientes com 4 ou mais critérios de classificação de LES (critérios do Colégio Americano de Reumatologia). Foram excluídas as perdas gestacionais precoces e tardias, os casos de malformações fetais e as gestações múltiplas. Todas as pacientes incluídas assinaram termo de consentimento livre e esclarecido, aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do HUPE. Foram analisadas as características clínicas e laboratoriais maternas, uso de medicações, intercorrências clínicas durante a gestação e desfechos obstétricos. A análise estatística incluiu teste t de Student, Mann-Whitney, chi quadrado ( $\chi^2$ ) e o teste exato de Fisher. A determinação quanto a distribuição normal dos dados foi analisada com o teste de Shapiro-Wilk. A associação das variáveis demográficas, manifestações clínicas do LES, atividade da doença, índice de danos, medicações utilizadas e comorbidades associadas com a RPMO, foi avaliada com regressão logística com nível de significância de 0,05. A idade das pacientes no momento do parto variou entre 15 e 47 anos com média de  $28.3 \pm 6,1$  anos e apenas 18,7% foram planejadas. A ocorrência de RPMO foi de 28,7%, tendo infecção (RR=3,22), serosite (RR=2,38) e AC anti RNP (RR=2,99) como fatores de risco associados. O uso da azatioprina (66,7% versus 41%,  $p=0,02$ ) e da prednisona (81,5 versus 53,7%,  $p=0,02$ ) no final da gestação foi associado à RPMO pré-termo (RPPMO). A RPPMO ocorreu em 12,9% no total de gestações avaliadas e em 45% dos casos de RPMO, sendo responsável por 37% dos partos prematuros. A rotura prematura de membranas ovulares (RPMO) ocorreu mais frequentemente que a relatada na literatura nas gestantes com LES, tanto a termo como pré-termo. Infecções durante o período gestacional foram fatores de risco para RPMO. Pacientes com LES são potencialmente mais predispostas à intercorrências clínicas e o uso de medicações imunossupressoras durante a gravidez pode deixá-las mais suscetíveis a RPMO quando não tem o parto antecipado por intercorrências maternas ou fetais.

Palavras-chave: Lúpus eritematoso sistêmico. Gestação. Rotura prematura de membranas ovulares. Resultados gestacionais. Intercorrências obstétricas.



## ABSTRACT

SANTOS, Flávia Cunha dos. *Analysis of the occurrence of premature rupture of membranes in a cohort of women with systemic lupus erythematosus followed at Hospital Universitário Pedro Ernesto*. 2020. 116 f. Tese (Doutorado em Ciências Médicas) – Faculdade de Ciências Médicas, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2020.

Systemic lupus erythematosus (SLE) is a chronic inflammatory autoimmune disease that can affect many organs and systems. It occurs predominantly in women and occurs most frequently during menarche between the second and third decades of life, a period that coincides with the usual gestation in the general population, and therefore, conception in women with SLE is not uncommon. Adverse outcomes are more frequent in pregnancies of women with SLE and these complications are even more common when conception occurs during periods of disease activity which increase the risk of miscarriages, intrauterine fetal death, preeclampsia, intrauterine growth restriction (IUGR), prematurity and premature rupture of membranes (PROM). The aim of the present study was to analyze PROM occurrence among 209 pregnancies of 190 women with SLE followed at Hospital Universitário Pedro Ernesto (HUPE), from 2011 to 2018. This is a cohort study with retrospective and prospective data collection, including patients with 4 or more SLE classification criteria (American College of Rheumatology criteria). Early and late gestational losses, cases of fetal malformations and multiple pregnancies were excluded. All included patients signed the approved informed consent form by the Research Ethics Committee of HUPE. Maternal clinical and laboratory characteristics, use of medications, clinical complications during pregnancy and obstetric outcomes were analyzed. Statistical analysis included Student's t-test, Mann-Whitney, chi-square ( $\chi^2$ ) and Fisher's exact test. Determination of normal data distribution was analyzed with the Shapiro-Wilk test. The association of demographic variables, clinical manifestations of SLE, disease activity, damage index, medications used and comorbidities association with the PROM was assessed by logistic regression analysis with a significance level of 0.05. The patients mean age at delivery was  $28.3 \pm 6.1$  years with a variation from 15 to 47 years and only 18.7% were planned. The occurrence of PROM was 28.7%, and infection (RR = 3.22), serositis (RR = 2.38) and AC anti RNP (RR = 2.99) were associated risk factors. The use of azathioprine (66.7% versus 41%,  $p = 0.02$ ) and prednisone (81.5 versus 53.7%,  $p = 0.02$ ) at the end of pregnancy was associated with preterm PROM (PPROM). PPRM occurred in 12.9% of the total pregnancies and in 45% of the cases of PROM, accounting for 37% of premature births. PROM, both at term and preterm, occurred more frequently than reported in the literature among pregnant women with SLE. Infections during pregnancy was a PROM risk factor. Patients with SLE are potentially more predisposed to clinical complications, and the use of immunosuppressive medications during pregnancy may make them more susceptible to PROM when they do not have anticipated delivery due to maternal or fetal complications.

Keywords: Systemic lupus erythematosus. Pregnancy. Premature rupture of ovular membranes.

Pregnancy outcomes. Obstetric complications.

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1 –	Principais fatores de risco envolvidos na fisiopatologia da RPMO.....	23
Figura 2 –	Principais pesquisas sobre a fisiopatologia da RPMO desenvolvidas nos últimos anos.....	33
Figura 3 –	Delineamento do grupo de estudo.....	46
Figura 4 –	Principais manifestações clínicas das pacientes com LES incluídas no estudo.....	52
Figura 5 –	Principais manifestações clínicas das pacientes com LES nos grupos com e sem RPMO.....	63

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 -	Características sociodemográficas das pacientes com LES .....	47
Tabela 2 -	Características clínicas evolutivas das gestações de pacientes com LES...	50
Tabela 3 -	Características clínicas evolutivas de acordo com SLEPDAI e exames laboratoriais nas gestações de pacientes com LES .....	51
Tabela 4 -	Perfil imunológico nas gestações de pacientes com LES.....	52
Tabela 5 -	Medicamentos usados nas gestações das pacientes com LES.....	54
Tabela 6 -	Intercorrências clínicas nas gestações das pacientes com LES.....	55
Tabela 7 -	Intercorrências obstétricas e desfechos gestacionais nas pacientes com LES .....	57
Tabela 8 -	Características sociodemográficas das pacientes com LES e RPMO .....	58
Tabela 9 -	Características evolutivas das gestações em pacientes com LES e RPMO	61
Tabela 10 -	Características clínicas evolutivas de acordo com SLEPDAI e exames laboratoriais nas gestações de pacientes com LES e RPMO .....	62
Tabela 11 -	Características clínicas e evolutivas das gestações com LES e RPMO.....	63
Tabela 12 -	Perfil imunológico das gestações de pacientes com LES e RPMO .....	64
Tabela 13 -	Medicamentos usados nas gestações de pacientes com LES e RPMO .....	65
Tabela 14 -	Intercorrências clínicas nas gestações de pacientes com LES e RPMO .....	66
Tabela 15 -	Intercorrências obstétricas e desfechos gestacionais nas pacientes com LES e RPMO .....	68
Tabela 16 -	Variáveis analisadas segundo extração de RPPMO.....	70
Tabela 17 -	Análise multivariada para RPMO em pacientes com LES e variáveis de risco potencial.....	71
Tabela 18 -	Análise multivariada para RPPMO em pacientes com LES e variáveis de risco potencial.....	71

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AC	Anticorpos
ACOG	<i>American College of Obstetricians and Gynaecology</i>
ACL	Anticorpo anticardiolipina
aPL	Anticorpos antifosfolipídeos
AZA	Azatioprina
ACR	<i>American College of Rheumatology</i>
CEP	Comitê de ética em pesquisa
CIUR	Crescimento intrauterino restrito
COX-2	Ciclo-oxigenase -2
DNA	Ácido desoxirribonucleico
DP	Desvio padrão
DPP	Descolamento prematuro da placenta
ECLAM	<i>European Consensus Lupus Activity Measurement</i>
EULAR	<i>European League Against Rheumatism</i>
FCM	Faculdade de Ciências Médicas
fFN	Fibronectina fetal solúvel
GR	Receptor de glicocorticoide
HAS	Hipertensão arterial sistêmica
HELLP	<i>Hemolysis, Elevated Liver enzymes and Low platelets</i>
HIV	Vírus da imunodeficiência humana
HMGB1	<i>High Mobility Group Box 1 protein</i>
HPV	<i>Human papillomavirus</i>
11 $\beta$ HSD1	11 $\beta$ -Hidroxisteroide desidrogenase 1
HUAP	Hospital Universitário Antônio Pedro
HUPE	Hospital Universitário Pedro Ernesto
IC	Intervalo de confiança
IL-6	Interleucina-6
IMC	Índice de massa corporal
LAI	Lupus Activity Index
LES	Lúpus eritematoso sistêmico

LOX	Lysyl oxidase
MAPK	<i>Mitogen-Activated protein Kinases</i>
MMPs	<i>Matrix metalloproteinases</i>
nGRE	Elemento negativo de resposta do glicocorticoide
OR	<i>Odds ratio</i>
PANLAR	<i>Pan American League of Associations of Rheumatology</i>
PE	Pré-eclâmpsia
PIG	Pequeno para a idade gestacional
PGE2	Prostaglandina E2
pH	Potencial hidrogeniônico
RCOG	<i>Royal College of Obstetricians and Gynecologists</i>
RN	Recém-nascido
RNP	Ribonucleoproteína
RPMO	Rotura prematura das membranas ovulares
RPPMO	Rotura prematura pré-termo das membranas ovulares
SAF	Síndrome Antifosfolípídeo
SASP	<i>Senescence-Associated Secretory Phenotype</i>
SDI	<i>Systemic Lupus Erythematosus Collaborating Clinics Damage Index.</i>
SLAM	<i>Systemic Lupus Activity Measure</i>
SLEDAI	<i>Systemic lupus erythematosus disease activity index</i>
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 1	<i>T-helper-1</i>
Th2	<i>T-helper-2</i>
TLR4	<i>Toll-like receptor 4</i>
TNF	<i>Tumor Necrosis Factor</i>
tPA	Ativador de plasminogênio do tecido
UERJ	Universidade do Estado do Rio de Janeiro
UFF	Universidade Federal Fluminense
UV	Ultravioleta

## LISTA DE SÍMBOLOS

%	Porcentagem
mg	Miligrama
mm	Milímetro
$\alpha$	Alfa
$\beta$	Beta
Ng	Nanograma
ml	Mililitro
$\chi^2$	Qui-quadrado
$\pm$	Mais ou menos
$\leq$	Menor ou igual
$\geq$	Maior ou igual

## SUMÁRIO

	<b>INTRODUÇÃO</b> .....	15
1	<b>REVISÃO DA LITERATURA</b> .....	17
1.1	<b>O efeito da gestação sobre o LES</b> .....	17
1.2	<b>O efeito do LES sobre a gestação</b> .....	18
1.3	<b>A atividade do LES na gestação</b> .....	20
1.4	<b>Medicações usadas para o tratamento do LES e o seu uso durante a gestação</b> .....	20
2	<b>ROTURA PREMATURA DE MEMBRANAS OVULARES</b> .....	22
2.1	<b>Etiologia da RPMO</b> .....	24
2.2	<b>Estrutura das membranas fetais</b> .....	33
2.3	<b>Diagnóstico</b> .....	36
2.4	<b>Conduta clínica</b> .....	36
2.5	<b>Rotura prematura de membranas ovulares em pacientes com LES</b> .....	37
3	<b>JUSTIFICATIVA</b> .....	41
4	<b>OBJETIVOS</b> .....	42
4.1	<b>Objetivo geral</b> .....	42
4.2	<b>Objetivos específicos</b> .....	42
5	<b>PACIENTES E MÉTODOS</b> .....	43
5.1	<b>Delineamento do estudo</b> .....	43
5.2	<b>População de estudo</b> .....	43
5.3	<b>Análise estatística</b> .....	44
5.4	<b>Registro de aprovação</b> .....	45
6	<b>RESULTADOS</b> .....	46
6.1	<b>Pacientes com LES</b> .....	47
6.1.1	<u>Características sociodemográficas das pacientes com LES</u> .....	47
6.1.2	<u>Características clínicas das pacientes com LES</u> .....	48
6.1.3	<u>Medicações utilizadas pelas pacientes com LES</u> .....	53
6.1.4	<u>Intercorrências clínicas na gestação das pacientes com LES</u> .....	54
6.1.5	<u>Intercorrências obstétricas na gestação de pacientes com LES</u> .....	55
6.1.6	<u>Desfechos gestacionais da população com LES</u> .....	56

6.2	<b>Pacientes com LES que evoluíram com RPMO.....</b>	57
6.2.1	<u>Características sociodemográficas das pacientes com LES e RPMO.....</u>	57
6.2.2	<u>Características clínicas das pacientes com LES e RPMO.....</u>	58
6.2.3	<u>Medicações utilizadas pelas pacientes com LES e RPMO.....</u>	64
6.2.4	<u>Intercorrências clínicas na gestação das pacientes com LES e RPMO.....</u>	65
6.2.5	<u>Intercorrências obstétricas na gestação de pacientes com LES e RPMO.....</u>	67
6.2.6	<u>Desfechos gestacionais da população com LES e RPMO.....</u>	67
6.2.7	<u>Análise de gestações com RPPMO.....</u>	68
7	<b>DISCUSSÃO.....</b>	72
	<b>CONCLUSÕES.....</b>	86
	<b>REFERÊNCIAS.....</b>	87
	<b>APÊNDICE A - Roteiro da coleta de dados das gestantes com LES.....</b>	109
	<b>APÊNDICE B - Termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE).....</b>	114
	<b>ANEXO A – Escore de SLEPDAI.....</b>	115
	<b>ANEXO B – SDI .....</b>	116



## INTRODUÇÃO

O lúpus eritematoso sistêmico (LES) é uma doença autoimune inflamatória crônica que pode afetar vários órgãos e sistemas. Evolui habitualmente com períodos de atividade e remissão e cursa com elevada morbidade além da redução da sobrevida comparada à da população geral (Bernatsky et al. 2006). O Lúpus é mais comum em afrodescendentes do que em brancos (Gómez-Puerta et al. 2015, Rees et al. 2016), e afeta predominantemente mulheres e surge mais frequentemente durante a menacme entre a segunda e terceira décadas de vida, período que coincide com o habitual de gestação na população geral, sendo portanto, não incomum a concepção em mulheres com LES (Michet et al. 1985, Rees et al. 2016). Diversos avanços científicos possibilitaram diagnósticos mais precoces e melhores opções para o tratamento das pessoas com LES e permitiram que a gravidez, que no passado chegou a ser proscrita, seja permitida e, bem sucedida na maioria das pacientes (Borella et al. 2014, Clark et al. 2005, Clowse et al. 2007, Lateef & Petri, 2013). Por outro lado, existe uma maior frequência de desfechos adversos nas gestações de mulheres com LES incluindo lesões permanentes de órgãos alvos e também mortalidade em comparação à população geral (Clowse et al. 2008, Jesus et al. 2015, Lateef & Petri, 2012, Lin et al. 2014, Tincani et al. 2008). Essas complicações são ainda mais comuns quando a concepção acontece em períodos de atividade da doença, principalmente da nefrite lúpica, alteração da função renal, doença renal crônica estabelecida, hipertensão arterial pulmonar, doença pulmonar restritiva e cardiomiopatia (Arkema et al. 2016, Ateka Barrutia & Khamashta, 2013, Bertsias et al. 2012, Tincani et al. 2008). As consequências para os recém-nascidos (RN) também podem ser não menos danosas com taxas mais altas de prematuridade, de RN pequenos para a idade gestacional, necessidade de terapia intensiva neonatal e de mortalidade em comparação às da população geral (Clowse et al. 2005, Clowse et al. 2008, Lateef & Petri 2012, Moroni et al. 2016, Yengej et al. 2017). Além disso, também pode ser observada maior frequência de malformações decorrentes de uso de medicações teratogênicas, indicadas de forma habitual fora do período gestacional como o metotrexato, ciclofosfamida e micofenolato de mofetila (Clowse et al. 2008, Smyth et al. 2010, Vinet et al. 2011, Wallenius et al. 2014). Tal aspecto torna-se ainda mais relevante ao observarmos as elevadas taxas de concepção não planejadas na população geral e que também são muito frequentes em nosso meio (Bahamondes et al. 2017, Jesus et al. 2015, Prietsch et al. 2011).

Existem vários fatores associados ao desenvolvimento do LES: predisposição genética, exposição à radiação ultravioleta (UV) ao tabagismo, a fármacos e a infecções e, com

importância relevante para o estudo no período gestacional, as alterações hormonais (Barbhaiya et al. 2018, Costenbänder et al. 2004, Costenbänder et al. 2007, Ferucci et al. 2014, Javierre, 2010, Parks et al. 2017, Sanchez-Guerrero et al. 1997, Strickland et al. 2015). Alguns estudos relacionaram a gravidez com exacerbações da doença, mas tal observação não se confirmou em outros (Clowse, et al. 2007, Lockshin et al. 1984, Mintz et al. 1986, Petri et al. 1991, Ruiz Irastorza et al. 1996, Tandon et al. 2004, Urowitz et al. 1993, Wong et al. 1991).

As manifestações clínicas nas pacientes com LES são múltiplas e muitas delas podem se confundir com alterações fisiológicas decorrentes das modificações adaptativas do organismo materno na gravidez.

O LES não apenas afeta o resultado gestacional, mas a gestação pode afetar a evolução do LES. A doença, principalmente se associada à síndrome antifosfolípídeo (SAF), aumenta o risco de abortamentos espontâneos, óbito fetal intrauterino, pré-eclâmpsia, crescimento intrauterino restrito (CIUR) e prematuridade seja esse último evento proveniente de parto indicado ou espontâneo. Quando ocorre de forma espontânea, é decorrente principalmente de rotura prematura de membranas ovulares (RPMO), sendo RPMO desta forma, a causa mais comum de parto prematuro nas mulheres com LES (Clark, 2005, Clowse et al. 2005, Clowse et al. 2007, Johnson et al. 1995, Smyth et al. 2010, Vinet et al. 2011).

Para a ocorrência de bons resultados gestacionais, o ideal é que a concepção seja programada, incluindo a ausência de medicamentos teratogênicos, ocorra no período de completa remissão do LES, que a gravidez seja acompanhada por equipe multidisciplinar e dentro de um centro de referência com suporte institucional necessários para a mãe e recém-nascido (Burkett et al. 1985, Lateef et al. 2013, Ruiz-Irastorza, 2011, Stanhope et al. 2012).

## 1 REVISÃO DA LITERATURA

### 1.1 O efeito da gestação sobre o LES

Existem algumas manifestações que ocorrem na gravidez que podem simular manifestações do LES como anemia hemolítica e plaquetopenia encontradas na síndrome HELLP (Hemolysis, Elevated liver enzymes, Low platelets), artralgia, hipertensão arterial sistêmica (HAS) e proteinúria na pré-eclâmpsia, convulsão associada à eclâmpsia, lesão cutânea de face do melasma gravídico e a alopecia característica do período puerperal.

Os trabalhos continuam sendo controversos em relação à influência da gravidez na atividade do LES. Seja por questões de tamanho amostral, heterogeneidade dos estudos, variações nos índices de avaliação da atividade da doença ou diferenças populacionais, mas ainda assim, existem estudos clássicos que evidenciaram aumento da atividade da doença na gravidez (Lockshin et al. 1984, Mintz et al. 1986, Petri et al. 1991, Urowitz et al. 1993) e outros não (Ruiz-Irastorza et al. 1996, Tandon et al. 2004, Wong et al. 1991).

A partir do momento que mulheres com LES experimentam atividade da doença durante a gravidez isso pode se tornar o ponto de partida para complicações maternas e fetais (Clowse, et al. 2007, Petri et al. 1991, Urowitz et al. 1993). Dessa forma, a remissão do LES é recomendada por pelo menos seis meses antes da concepção de modo a evitar tais complicações (Burkett et al. 1985, Lateef et al. 2013, Ruiz-Irastorza, 2011, Stanhope et al. 2012).

Na maioria dos casos, a reativação do LES durante a gravidez se apresenta com manifestações brandas predominantemente cutâneo articulares ou hematológicas leves (Mintz et al. 1986, Petri et al. 1991, Ruiz-Izartosa et al. 1996, Borella et al. 2014) e existe uma tendência à repetição do quadro clínico apresentado antes do período gestacional. Não obstante, reativações mais graves podem ocorrer (Mintz et al. 1986, Moroni et al. 2005, Petri et al. 2007). Os principais fatores de risco para reativação durante a gravidez são: LES em atividade nos seis meses que precedem a concepção, múltiplos períodos de atividade antes da gestação, história de nefrite lúpica, nefrite lúpica em atividade e suspensão da hidroxicloroquina ou da prednisona (Clowse et al. 2005, Clowse et al. 2006, Day et al. 2009, Imbasciati et al. 2009, Petri et al. 1991, Soubassi et al. 2004, Tandon et al. 2004).

A nefrite lúpica frequentemente está associada ao pior prognóstico materno (Gladman et al. 2010, Moroni et al. 2016, Rahman et al. 2005, Rodrigues et al. 2019, Saavedra et al. 2012,

Smyth et al. 2010). Estudos que analisaram pacientes que tinham história de nefrite lúpica, mas que estavam em remissão no momento da concepção, mostraram taxas de reativação com aumento da proteinúria em 45-50% e piora da função renal em 17-21% dos casos (Soubassi et al. 2004, Tandon et al. 2004). A nefrite lúpica pode evoluir com diminuição progressiva da depuração da creatinina e insuficiência renal crônica nas suas formas mais graves, ainda que adequadamente tratadas. Neste contexto, é importante reforçar que a maioria dos medicamentos indicados para tratamento de indução e mesmo manutenção das formas mais graves da glomerulonefrite lúpica não podem ser indicados durante a gestação devido seu risco de teratogenicidade (Klumb et al. 2015).

A síndrome HELLP é uma complicação relacionada à pré-eclâmpsia (PE) que pode ser confundida com LES em atividade hematológica, pode ser diferenciada pela presença de esquizócitos no esfregaço de sangue periférico e pelas alterações concomitantes das enzimas hepáticas e bilirrubinas. No entanto, esta condição, à semelhança da PE, sempre se impõe como um desafio na prática clínica em decorrência da similaridade entre as manifestações da complicação obstétrica e atividade do LES.

## 1.2 O efeito do LES sobre a gestação

Existem diversos fatores de risco conhecidos para complicações na gestação em mulheres com LES entre eles estão a presença dos anticorpos antifosfolídeos (aPL), a SAF, história de nefrite lúpica, hipocomplementemia, HAS, doses de prednisona acima de 20 mg por dia e atividade da doença no período da concepção (Ateka-Barrutia 2013, Bramham et al. 2011, Ko et al. 2011, Moroni et al. 2016). Pacientes com LES são consideradas de alto risco gestacional por apresentarem maiores taxas de abortamentos, perdas fetais, crescimento intrauterino restrito (CIUR), prematuridade além de complicações maternas (Peart e Clowse, 2014).

A PE é mais prevalente em gestantes com LES, e ainda mais se houver nefrite proliferativa em atividade, sendo fatores de risco adicionais para essa complicação a HAS prévia, SAF e presença de Apl isoladamente (Clowse et al. 2008, Klumb et al. 2005, Smyth et al. 2010). Dessa forma, torna-se de grande importância, a diferenciação entre glomerulonefrite ativa e a pré-eclâmpsia o que ainda é um grande desafio. Outra condição que deve ser lembrada como diagnóstico diferencial em gestantes que apresentam edema, proteinúria, HAS e

comprometimento da função renal é a glomerulopatia microangiopática trombótica que pode ocorrer em pacientes com SAF isolada ou associada ao LES e, também, pode se sobrepôr à pré-eclâmpsia ou à nefrite lúpica.

O sofrimento fetal crônico causado pela insuficiência placentária que resulta em fetos com baixo peso ao nascer ou pequenos para a idade gestacional (PIG) é bastante comum em pacientes com LES podendo variar entre 6 e 35 % (Kobayashi et al. 1999, Peart e Clowse 2014, Saavedra et al. 2012, Smyth et al. 2010).

A doença renal ativa na concepção costuma ser preditora de resultados adversos maternos e fetais (Clowse et al. 2011, Gladman et al. 2010, Moroni et al. 2002, Østensen et al. 2015). Os níveis reduzidos das proteínas do sistema de complemento e a presença de anticorpos anti DNA nativo na gestação foram associados à perda fetal e parto pré-termo (Clowse et al. 2006, Clowse et al. 2011, Cortés-Hernández et al. 2002, Dalal et al. 2019, Ku et al. 2016 Yang et al. 2014).

Pacientes com LES também têm maior frequência de prematuridade em diversos trabalhos, principalmente em casos de atividade da doença no período gestacional (Borella et al. 2014, Clark et al. 2003, Lateef et al. 2013, Pastore et al. 2019, Yasmeen et al. 2001). Uma revisão sistemática que incluiu 2751 gestações em 1842 pacientes com LES, encontrou taxa de prematuridade de 39,4% (Smyth et al. 2010). De uma forma geral, os partos podem ser indicados como forma de proteção da saúde da mãe e/ou do feto, ou ocorrerem de forma espontânea principalmente quando ocorre a rotura prematura de membranas ovulares (Clark et al. 2003, Johnson et al. 1995).

Em um estudo de coorte realizado por Borella et al. com 96 pacientes com LES que avaliou 132 gestações, os autores encontraram uma taxa de 8% de rotura prematura de membranas ovulares e 12% de rotura prematura pré-termo de membranas ovulares (RPPMO) (Borella et al. 2014). Outro estudo que analisou 66 gestações de pacientes com LES encontrou rotura prematura de membranas ovulares em 39% dos partos prematuros enquanto no grupo controle a taxa foi de 25% (Johnson et al. 1995). Um outro estudo de coorte realizado entre 2008 e 2016 que avaliou 82 nascidos vivos de mães com LES encontrou uma taxa de apenas 5% de rotura prematura de membranas ovulares que precederam partos prematuros espontâneos nessas pacientes (Eudy et al. 2018).

### **1.3 A atividade do LES na gestação**

O LES pode apresentar reativação no período gestacional (Ruiz-Irastorza et al. 1996) e isso pode ocorrer em torno de 50% dos casos (chakravarty et al. 2005). A atividade do LES no momento da concepção pode alterar o curso da doença e está associada a um risco 50 vezes maior de atividade na gravidez (Doria et al. 2008). O estudo realizado por Borella et al. com 132 gestações mostrou que 57% das pacientes tiveram atividade dos LES durante a gestação. Esse mesmo estudo mostrou que longa duração da doença antes da concepção seria um fator de proteção para atividade do LES, fato não confirmado por outros autores (Borella et al. 2014, Mintz et al. 1986, Petri et al. 2013).

Achados clínicos e laboratoriais da atividade da doença podem ter o seu reconhecimento dificultado por se confundirem com sinais e sintomas comuns na gestação normal. Artralgia leve, edema e fadiga são alterações que podem estar presentes na gestação normal sem intercorrências. Anemia leve e trombocitopenia também podem estar presentes sem caracterizar qualquer doença. Pela existência de tais particularidades no período gestacional e pelo risco real da reativação do LES na gravidez a avaliação e validação dos critérios utilizados para graduar a atividade da doença merecem especial atenção, pois a partir dessa definição, medidas de tratamento e acompanhamento devem ser adotadas de forma a tornar o resultado gestacional o melhor possível.

Dessa forma, os índices utilizados em pacientes não gestantes que incluem dentre outros o European Consensus Lupus Activity Measure (ECLAM) Systemic Lupus Erythematosus Disease (SLEDAI), Systemic Lupus Activity Measure (SLAM) e Lupus Activity Index (LAI) para classificar a atividade do LES foram adaptados e alguns validados para a gravidez como m-SLAM, LAI-P e SLEPDAI (Buyon et al. 1999, Ruiz-Irastorza et al. 2004).

#### **1.4 Medicações usadas para o tratamento do LES e o seu uso durante a gestação**

A hidroxicloroquina não somente é usada no tratamento do LES como na prevenção da reativação da doença e pode ser mantida durante a gestação conforme recomendação do Colégio Americano de Reumatologia, Liga Pan Americana de reumatologia (PANLAR), Liga européia de reumatologia (EULAR) (Bertsias et al. 2012, Hahn et al. 2012) e pela Sociedade Brasileira de Reumatologia (SBR) (Klumb et al. 2015). Ela é segura para o feto e deve ser continuada ou

iniciada naquelas gestantes com LES que ainda não estiverem usando. A utilização da hidroxicloroquina durante a gravidez reduz o número de episódios de reativação da doença e desordens hipertensivas. Levy et al. em um estudo duplo-cego randomizado com placebo, não identificaram complicações da hidroxicloroquina nas crianças expostas e idade até 3 anos (Levy et al. 2001). Apesar de ser secretada no leite materno, não há relatos de efeitos adversos no lactente cujas mães estão em uso de hidroxicloroquina (Law et al. 2008).

A azatioprina é uma opção terapêutica plausível de utilização no caso de ativação do LES na gravidez sendo o imunossupressor de escolha nos casos de doença grave ou refratária ao uso isolado de corticoides e como poupador de corticoide e não está associado à teratogenicidade em humanos pois o fígado fetal não é capaz de metabolizá-la na forma ativa sendo também compatível com a amamentação (Bitencourt & Bernas, 2018, Petri, 2003).

Os corticosteroides constituem o grupo de medicações de escolha como terapia no caso de reativação do LES durante a gestação. A prednisona e a prednisolona são preferencialmente utilizadas por serem inativadas na placenta pela enzima 11-betadesidrogenase reduzindo a exposição fetal para menos de 10 % da dose materna (Jain & Gordon, 2011).

## 2 ROTURA PREMATURA DE MEMBRANAS OVULARES

A rotura prematura das membranas ovulares (RPMO) é uma das complicações que ocorre com maior frequência nas pacientes com LES e será discutida com maior detalhamento como tema principal deste estudo.

A RPMO é a que ocorre antes do início do trabalho de parto e também é denominada de amniorrexe prematura. A RPMO pode ocorrer a termo, ou seja, a partir de 37 semanas de gestação, com uma prevalência em torno de 8%, ou pré-termo antes de 37 semanas de gestação (ACOG, 2018, Gunn et al. 1970). Esse último evento, que tem particular importância, acontece em 3% das gestações nos Estados Unidos e tem uma contribuição importante para os partos prematuros que por sua vez, levam a um aumento da morbidade e mortalidade neonatal (Waters & Mercer, 2011). A RPPMO é responsável por 25-30 % dos partos prematuros nos Estados Unidos (Goldenberg, 2008).

Um estudo realizado em Niterói, com um perfil de gestantes de alto risco semelhante ao perfil de atendimento do HUPE, analisou 2788 internações ocorridas na Maternidade do HUAP no período entre 2008 e 2011, e identificou 103 pacientes com o diagnóstico de amniorrexe prematura, o que representou 3,7% do total (Andrade et al. 2014). Um outro estudo realizado também no Rio de Janeiro com 1628 gestantes, entre as quais pacientes do HUPE, encontrou uma prevalência de 25% de RPMO entre as 12 pacientes com sorologia positiva para HTLV-I (Barmpas et al. 2019).

Existem fatores de risco bem documentados para RPMO sendo o mais importante a história de RPMO na gravidez anterior (Mercer et al. 1999). Fatores de risco implicados na RPPMO são os mesmos para o parto prematuro como: baixo índice de massa corporal (IMC), vaginose bacteriana, sangramento vaginal no 2º e no 3º trimestre, tabagismo, uso de drogas ilícitas, baixo nível sócioeconômico, conização ou cerclagem cervical, colo curto no 2º trimestre (<25 mm) e amniocentese. (Berkowitz et al. 1998, Harger et al. 1990 , Mercer et al. 2000 , Treadwell et al. 1991). Doenças autoimunes, como LES, também são citadas como fatores de risco para parto prematuro e RPMO (Klumb et al. 2005, Menon, 2014).

O acompanhamento da gestante que evolui com RPMO será conduzido de acordo com a idade gestacional e a presença de complicações como infecção clínica, descolamento prematuro da placenta (DPP) e sofrimento fetal.

A RPMO antes da viabilidade fetal, ou seja, entre 14-24 semanas de idade gestacional, ocorre em menos de 1% das gestações (Yeast, 2001). À medida que a gravidez e o período de latência avançam, diminui a probabilidade de óbito neonatal e a morbidade associada à

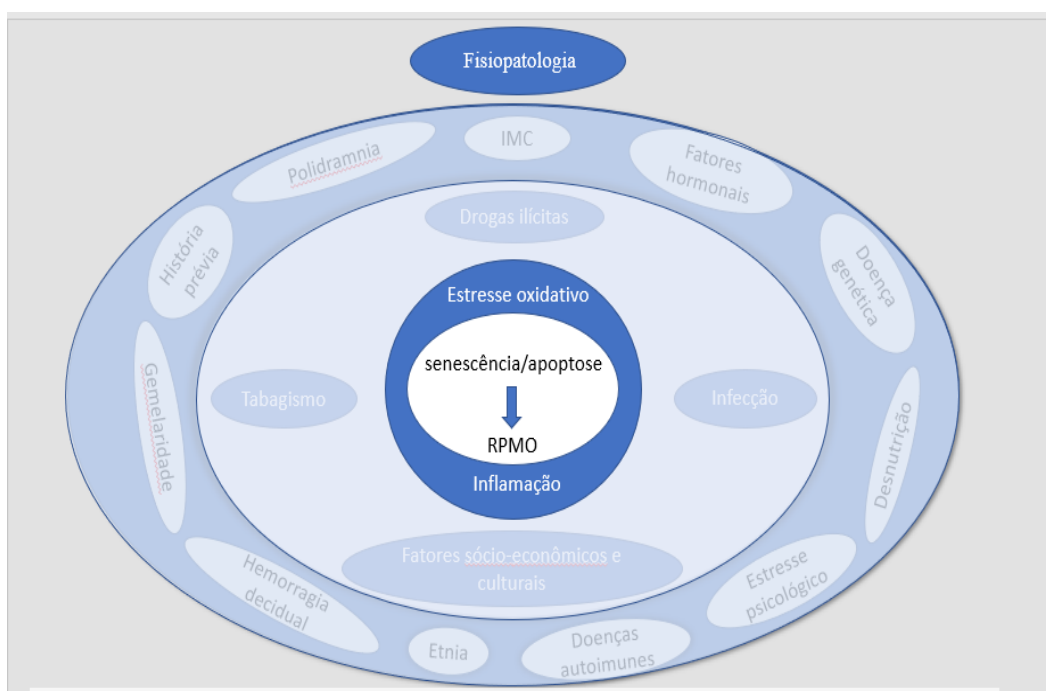


amniorrexe prematura (Manuck et al. 2009). As chances de sobrevivência são maiores quando a RPMO ocorre depois de 22 semanas quando comparadas às que ocorrem antes dessa idade gestacional (57,7% x 14,4%) (Walters & Mercer, 2009).

As complicações maternas que ocorrem com RPMO pré-viável incluem infecção intra-amniótica, endometrite, descolamento prematuro de placenta e retenção placentária. A sepse materna é relatada em 1% dos casos e morte materna isolada secundária à infecção também é descrita (Walters & Mercer, 2009).

Existe um período de latência entre a rotura prematura das membranas e o início do trabalho de parto que é inversamente correlacionado com a idade gestacional que ocorreu a RPMO. O período de latência parece ser mais prolongado quando a RPMO acontece no 2º trimestre em relação ao 3º trimestre. Cerca de 40-50% das gestantes com RPMO pré-viável terão o parto na primeira semana após a amniorrexe e aproximadamente 70-80% terão o parto com 2-5 semanas depois da RPMO (Muris et al. 2007, Schucker & Mercer, 1996, Walters & Mercer, 2009). Um estudo recente dosou as citocinas inflamatórias e anti-inflamatórias em mulheres com RPPMO e concluiu que o aumento do período de latência até o parto está associado com altos níveis de citocinas anti-inflamatórias no sangue dessas gestantes provavelmente contrabalançando a carga pró-inflamatória que acontece após o evento de rotura (Ronzoni et al. 2018).

Figura 1 - Principais fatores de risco envolvidos na fisiopatologia da RPMO.



## 2.1 Etiologia da RPMO

Apesar de existirem fatores claramente associados à RPMO, este evento ainda não é suficientemente compreendido e, na maioria das vezes, não se identifica o fator etiológico.

Na grande maioria dos casos, a RPMO se inicia com a distensão da membrana fetal íntegra, separação do âmnio e da coriodecídua, rotura do córion, posterior distensão não elástica do âmnio e, por fim, rotura do âmnio (Arikat et al. 2006). A promoção do equilíbrio inflamatório mantém a integridade da membrana através de uma modulação controlada, enquanto a persistência da inflamação tanto do ponto de vista fisiológico (termo) como patológico (pré-termo) pode ser considerada uma resposta do feto/hospedeiro que poderá levar à fragilidade da membrana e rotura (Menon et al. 2017). A inflamação observada fisiologicamente nas membranas fetais é uma “inflamação estéril” (Bredeson et al. 2014) e se trata de uma adaptação do hospedeiro durante a gravidez normal enquanto que a inflamação presente nas membranas pré-termo são, em muitos casos, de origem infecciosa (Dixon et al. 2017) em resposta a invasão de microrganismos na cavidade amniótica. A senescência da membrana fetal induzida pelo termo ou pré-termo é um dos mecanismos pelos quais a inflamação estéril pode emergir (Behnia et al. 2015, Bredeson et al. 2014, Menon, 2016, Romero et al. 2014). A inflamação estéril também está presente na ausência de infecção em outras patologias obstétricas em resposta a vários fatores de risco não infecciosos (Bredeson et al. 2014). Certos fatores de risco para RPPMO como tabagismo e sangramento (Menon et al. 2011, Rosen et al. 2001) podem produzir inflamação estéril nas membranas fetais levando a um estado de imunocomprometimento que permite a invasão microbiana. Existe a hipótese de que a infecção na RPPMO seja provavelmente um fenômeno secundário e não um fator causal (Menon et al. 2017).

A RPMO pode ocorrer por diversos mecanismos já estudados que irão percorrer caminhos diferentes até levar, por fim, à rotura das membranas.

A senescência é um mecanismo associado com o envelhecimento biológico imposto pela ativação do crescimento celular das membranas fetais (Behnia et al. 2015, Menon et al. 2013). As células senescentes são únicas em geração de mediadores inflamatórios específicos (inflamação estéril) que incluem: citocinas, quimiocinas, fatores de crescimento, enzimas de degradação de matriz e vários outros compostos bioquímicos. A prevalência e o significado clínico da inflamação estéril já foram relatados em múltiplas condições associadas à gravidez

(Romero et al. 2014). À medida que as células senescentes não estão mortas, podem persistir no ambiente e acelerar o processo de senescência em si que irá terminar com uma parada de crescimento celular irreversível ou envelhecimento (Behnia et al. 2015, Dutta et al. 2016, Menon et al. 2018). Marcadores de senescência são mais encontrados nas membranas fetais de RPMO do que nas membranas fetais de parto prematuro e colocam a senescência como um potencial mecanismo associado à RPMO (Dutta et al. 2016).

O estresse oxidativo pode levar as células de uma maneira geral a sofrerem transformação senescente (Campisi, 2003). Durante os estudos da senescência celular, pesquisadores identificaram a p38 MAPK, (*Mitogen Activated Protein Kinases*) que é uma molécula sinalizadora fosforilada, presente de forma muito maior nas membranas oriundas de RPMO do que nas membranas de mulheres que tiveram partos prematuros sem RPMO. A ativação dessa molécula foi observada em todas as membranas que sofreram RPMO, enquanto não foi observada em membranas de parto prematuro. Essa molécula juntamente com a p53 e a p21 são mediadoras chave da senescência celular e têm propriedades pró senescência que levam a um status celular de fenótipo secretor associado a senescência ou inflamação estéril (SASP). A SASP (*Senescence Associated Secretory Phenotype*) é uma fonte rica de citocinas inflamatórias e proteínas/enzimas de degradação de matriz (MMPs). Este estudo confirmou ainda, a p38 MAPK de forma ativa nas membranas fetais da RPMO (Dutta et al. 2016). A *High Mobility Group Box 1 protein* (HMGB1) é um membro da família de proteínas não cromossômicas do grupo de alta mobilidade e é expressa como um polipeptídeo de cadeia simples. Ela é uma proteína que regula a expressão de genes selecionados após o recrutamento por proteínas de ligação ao DNA. Fora da célula a HMGB1 atua como uma resposta pró-inflamatória a fatores exógenos (Bredenson et al. 2014). Após a secreção, a HMGB1 recruta e ativa monócitos que pode ocorrer por vias independentes que não dependam de receptor, que terminam com a produção de citocinas pró inflamatórias (Andersson et al. 2000, Li et al. 2004). A HMGB1 é liberada ativamente de várias células em resposta ao estresse oxidativo, infecção, citocinas e lesão tecidual (Holmlund et al. 2007, Tang et al. 2005) e também como produto de necrose (Yang et al. 2005). O aumento da HMGB1 pelas células da membrana fetal em resposta a esses fatores de agressão pode fornecer um ciclo de realimentação positiva gerando a ativação inflamatória não infecciosa citada acima. A ativação da p38 MAPK se dá através da HMGB1 e promove o desenvolvimento da SASP. Portanto a ativação da HMGB1 é um importante regulador da resposta inflamatória fetal e da produção de citocinas fetais envolvidas no desencadeamento do trabalho de parto independentemente da infecção (Bredeson et al. 2014). A HMGB1 é expressa pelo endométrio humano (Zicari et al. 2008), placenta (Dubicke et al.

2010), decídua, colo uterino (Dubicke et al. 2010), células epiteliais amnióticas e nos macrófagos e neutrófilos durante a corioamnionite histológica (Romero et al. 2011, Romero et al. 2012). Diferentes concentrações de HMGB1 no líquido amniótico de mulheres em trabalho de parto (termo e pré-termo) e mulheres que não estão em trabalho de parto sugerem que a HMGB1 pode ser translocada de células materno-fetais e eventualmente liberada no líquido amniótico (Romero et al. 2011). Estudos de Romero et al. documentaram a importância da HMGB1 na inflamação estéril do líquido amniótico (Romero et al. 2014). Doses mais elevadas de HMGB1 aumentam a expressão de citocinas pró inflamatórias (IL-1b, IL-6, IL-8 e TNF) sabidamente associadas ao parto prematuro e RPPMO (Erlandsson & Andersson, 2004). Descobertas realizadas nos estudos da RPPMO sugerem que infecção, tabagismo, alto índice de massa corporal, estresse psicossocial e deficiências nutricionais de antioxidantes, acumulam espécies reativas de oxigênio, ativando a senescência prematura da membrana fetal (Menon et al. 2014).

Foi realizado um estudo para avaliação do comprimento dos telômeros de membranas fetais e no DNA de leucócitos obtidos do sangue do cordão, comparando-os em casos de membranas fetais a termo com RPMO, RPPMO e parto prematuro com membranas intactas (Menon et al. 2012). Os telômeros são estruturas que protegem como uma capa o final do cromossoma e o seu comprimento é reduzido à medida que a célula se divide e envelhece (Harley et al. 1992). Dessa forma, o comprimento do telômero é considerado como uma unidade de medida do envelhecimento celular (Hanna et al. 2009, Harley et al. 1992). O telômero também é reduzido diante do estresse oxidativo e, também atua como marcador de dano causado pelo estresse oxidativo (Smith et al. 2013). Os dados do estudo apontaram para comprimentos de telômeros idênticos em RPPMO e nascimentos a termo sugerindo que o estresse oxidativo está associado à redução do comprimento dos telômeros em ambas as condições e que em ambos os casos houve uma sinalização de envelhecimento celular. O envelhecimento celular das membranas fetais é um processo natural e fisiológico em gestações a termo normais, contudo esse processo parece estar acelerado em resposta ao estresse oxidativo induzido por vários fatores de risco associados a RPPMO (Menon et al. 2012).

Os sinais inflamatórios das células senescentes a termo podem mediar a colagenólise necessária para o amadurecimento cervical, rotura das membranas e contrações uterinas. Essas características associadas ao parto a termo não são vistas no trabalho de parto prematuro, indicando diferenças nos processos que iniciam o trabalho de parto (Menon et al. 2014). Por outro lado, foram encontradas semelhanças entre o trabalho de parto a termo e a RPPMO que levaram os pesquisadores a supor que em mulheres com RPPMO, o aumento de estresse

oxidativo acelera a senescência celular prematura, a inflamação associada à senescência e a proteólise, predispondo-as à rotura. Em teoria, a RPPMO é uma doença das membranas fetais provocada por fatores de risco indutores de estresse oxidativo que junto com o desequilíbrio redox podem causar dano ao DNA que levam à senescência mediada por p38 MAPK e p38. O mesmo autor especula que a ativação da senescência no trabalho de parto a termo é independente do dano ao DNA e provavelmente desencadeada por sinais endócrinos e mecânicos (Dutta et al. 2016).

Seguindo ainda no modelo bioquímico, existe o papel da apoptose na etiologia da RPMO. As forças de estiramento sozinhas não são totalmente responsáveis pelo enfraquecimento da membrana. A rotura de membranas é o resultado de um processo de remodelação e maturação seguido por apoptose celular, semelhante ao que acontece no colo uterino (Kumar et al. 2016). O processo de apoptose celular pode acontecer pelas vias intrínseca ou extrínseca e o líquido amniótico está repleto de ativadores de ambas as vias (Moore et al. 2006). A via extrínseca é mediada por receptores de morte celular e a via intrínseca é mitocondrial (Hengartner, 2000).

Existe evidência de aumento de apoptose celular na localização supracervical das membranas fetais a termo. Pesquisadores conseguiram detectar o M30, que é um anticorpo marcador de apoptose, em toda extensão das membranas fetais. A extensão e intensidade da coloração de M30 na região supracervical foi significativamente maior do que em uma localização distal (Reti et al. 2007). As caspases que são proteínas integrantes da cascata apoptótica foram significativamente aumentadas também na região supracervical em comparação com a região distal (Reti et al. 2007). Tanto as alterações morfológicas ou físicas quanto bioquímicas que foram observadas nessa localização sugerem que mudanças significativas nas proteínas pró e anti apoptóticas que ocorrem na via intrínseca tem um importante papel na RPMO a termo (Reti et al. 2007).

A apoptose celular aumentada, especialmente da camada de células epiteliais, segue a transcrição aumentada da metaloproteinase da matriz (MMP) e a atividade da MMP com alterações de colágeno no modelo do rato (Lei et al. 1997). A ativação de MMPs contribui para aumentar a apoptose, que subsequentemente aumenta ainda mais a ativação de MMPs (Moore et al. 2006). Embora o quadro apoptótico globalizado relatado em membranas de âmnio de roedores não tenha sido observado em estudos de membranas fetais humanas, uma área focal das membranas fetais, descrita como apresentando “alta mudança morfológica”, consistente com remodelação de colágeno e apoptose, foi identificada e sugerida como local de rotura (Malak et al. 1993, Malak & Bell, 1994, Yoshida & Manabe, 1990). A força requerida para que

ocorra a rotura nessa área da membrana é somente 10-50% da força requerida em outras áreas da membrana fetal além de ter uma assinatura bioquímica própria e ser uma área bastante fina desprovida de decídua (El Khwad et al. 2005, El Khwad et al. 2006). Os mecanismos que levam ao desenvolvimento desta zona fraca com seus achados bioquímicos associados são desconhecidos e Moore et al. sugerem que as citocinas que causam apoptose e reações inflamatórias em células derivadas de membranas fetais causam as mudanças físicas e bioquímicas observadas na zona de enfraquecimento das membranas fetais.

A rotura das membranas fetais é iniciada pela morte celular programada, ativação de enzimas catalíticas e infiltração de leucócitos periféricos que são atraídos para o local de inflamação por quimiocinas e citocinas pró inflamatórias produzidas no sítio inflamatório (Orsi & Tribe, 2008, Smith, 2007,). De fato, 26-50% das placentas analisadas após RPPMO mostram corioamnionite aguda (Guzick & Winn, 1985). No entanto, a maioria dos prematuros com RPMO carece de evidências de inflamação prévia. Há estudos na literatura que apontam diferenças entre eventos que levam a contrações precoces daqueles que levam à RPPMO (Menon & Fortunato, 2004, Parry & Strauss III, 1998).

As membranas fetais e a decídua respondem a vários estímulos que incluem o estiramento e a infecção genital. A partir daí são produzidos mediadores como as prostaglandinas, citocinas e hormônios que desencadeiam as enzimas que fazem a degradação da matriz extracelular (Parry & Strauss III, 1998). A apoptose dos componentes da membrana celular aumenta os níveis de proteases específicas nas membranas e no líquido amniótico. Como já observado e citado, marcadores de morte celular e apoptose são mais encontrados nas mulheres com RPMO (Arechavaleta-Velasco et al. 2002, Fortunato & Menon, 2003). Ainda dentro dessa explicação, estudos *in vitro* indicam que a apoptose é provavelmente regulada por endotoxinas bacterianas como IL-1 e TNF- $\alpha$ .

As metaloproteinases da matriz (MMP) estão envolvidas com a remodelação normal do tecido e com a degradação do colágeno. A MMP-1, MMP-2, MMP-3 e MMP-9 que pertencem a essa família são encontradas em grandes concentrações no líquido amniótico de pacientes que tiveram RPPMO (Maymon et al. 2000, Park et al. 2003, Romero et al. 2002). Bryant-Greenwood & Yamamoto, relataram que MMP-1 predomina antes do início das contrações (Bryant-Greenwood & Yamamoto, 1995). Em contraste, a MMP-9, tanto na forma latente quanto na forma ativa, se mostrou aumentada no líquido amniótico com RPMO (Athayde et al. 1999, Fortunato et al. 1999), em macacos Rhesus depois da indução do parto com citocinas (Vadillo-Ortega et al. 2002) e nos tecidos de membranas fetais humanas (Xu et al. 2002). A atividade das metaloproteinases é em parte regulada pelos inibidores teciduais de

metaloproteinases da matriz (TIMPs) já citados. Muitos desses inibidores são encontrados em baixa concentração no líquido amniótico de mulheres com RPMO enquanto níveis elevados de MMP são encontrados no momento da rotura das membranas quando desaparece a expressão do inibidor de protease o que faz supor que sua expressão altera a resistência à tração amniótica. Diante do que já se sabe sobre a etiologia da RPMO, podemos supor que a mesma, tem origem de causas conjuntas de um enfraquecimento do âmnio decorrente da degradação do colágeno, alteração na formação do colágeno e da morte celular. É provável que a RPPMO possa ter elementos de todas as formas de morte celular, uma vez que os mediadores inflamatórios podem induzir várias formas de morte celular, dependendo da sua cinética e dose (Menon et al. 2017).

A causa mais conhecida, estudada e melhor compreendida para a RPMO é a infecção intrauterina responsável por 50% dos casos (Gomez et al. 1997, Mercer et al. 2003, Parry & Strauss, 1998), especialmente quando ocorre antes do termo em idades gestacionais bem precoces. A infecção nos tecidos uterinos explica a resposta inflamatória sistêmica que também traz células imunes da circulação periférica materna (Goldenberg et al. 2008). Estudos morfológicos têm mostrado que, similarmente como acontece no trabalho de parto a termo não complicado, células inflamatórias infiltram a cérvix humana e o miométrio durante o trabalho de parto pré-termo complicado por infecção intra-amniótica (Keski-Nisula, 2003, Osman et al. 2003).

Estudos mostram que a infecção do trato genital pode precipitar a RPMO em modelos animais e em humanos. Um experimento que inoculou *Escherichia coli* na cérvix de coelhas grávidas resultou em culturas positivas para *E. coli* no líquido amniótico e decídua de 97% dos animais submetidos à inoculação e parto prematuro em metade desses animais. (Heddleston et al. 1993).

Dados epidemiológicos já demonstraram uma associação entre a colonização do trato genital por *Streptococcus B*, *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*, e microrganismos que causam a vaginose bacteriana (anaeróbios vaginais, *Gardnerella vaginalis*, *Mobiluncus* e *Micoplasmas*) e aumento do risco para RPPMO (Alger et al. 1988, Ekwo et al. 1993, Regan et al. 1981).

Uma revisão sistemática feita com 18 trabalhos com um total de 1727 mulheres com RPPMO mostrou que em 1/3 (32,4%) delas havia bactérias isoladas no líquido amniótico (Gonçalves et al. 2002).

Um estudo realizado em 2013 evidenciou um mecanismo pelo qual endotoxinas bacterianas estimulam a produção de citocinas inflamatórias como o TNF- $\alpha$  provocando um aumento na quantidade de fibronectina fetal solúvel (fFN) oriunda das células epiteliais do

âmnio. A fFN então ativa o receptor MD-2-TLR 4 nas células mesenquimais para ativar a cascata de sinalização que irá resultar no aumento da prostaglandina COX-2 dando origem a PGE<sub>2</sub>, além de atuar na expressão do gene responsável pela síntese e aumento da atividade da MMP-1, MMP-2 e MMP-9 em diversos tecidos inclusive no córion (Mogami et al. 2013). O aumento nos níveis da prostaglandina promove o amadurecimento cervical e contrações uterinas. O aumento nas MMPs promove a quebra do colágeno nas membranas fetais resultando em rotura prematura de membranas o que faz concluir que a fFN não é somente um marcador do parto prematuro, mas também tem papel significativo na patogênese do parto prematuro e RPMO (Mogami et al. 2013). A invasão microbiana da cavidade amniótica tanto no RPPMO como no parto prematuro sem RPMO também foi associado com o aumento de concentração de MMP -1.

Por outro lado, também foi evidenciado um aumento de MMP-1 nos casos não relacionados à infecção, como no caso da relaxina humana H2, um hormônio que se encontra aumentado em pacientes com RPPMO e que também estimula a produção de MMP-1 pela membrana fetal. Esse seria outro mecanismo não inflamatório que atuaria na degradação do colágeno (Maymon et al. 2000).

Existe também um provável papel da prolactina em manter ou não a integridade da membrana fetal. O líquido amniótico contém concentrações extremamente altas de prolactina que tem como fonte principal a decídua (Riddick & Maslar, 1981). Nas primeiras 20 semanas de gestação o nível de prolactina no líquido amniótico está entre 1200 e 7000 ng/ml e vai declinando até o termo para aproximadamente 350 ng/ml com aumento de expressivo de seus receptores durante o trabalho de parto e parto. Foi sugerido que uma predominância antecipada e exagerada de isoformas específicas de prolactina poderia colaborar com outros fatores genéticos e infecciosos no desenvolvimento de uma resposta imune nociva do tipo Th1. Juntamente com a super expressão e secreção de outras citocinas pró-inflamatórias induziria uma mudança prematura de uma resposta imunológica favorável do tipo Th2 a um tipo Th1 nocivo no ambiente intrauterino (Formby, 1995). Essas mudanças mais a deficiência de vitamina C, que poderia estar relacionada a esse desequilíbrio da prolactina, e uma regulação positiva das metaloproteinases de matriz poderiam favorecer a RPMO como antecipação da casacata normal do parto (Casanueva et al. 2005).

Um trabalho realizado com o objetivo de determinar a aplicabilidade de um teste para diagnóstico de RPMO dosou a prolactina no lavado vaginal de gestantes. Os valores de prolactina foram significativamente mais altos no grupo de grávidas com RPMO confirmada



em comparação ao grupo controle de gestantes assintomáticas e concluiu que tal teste é simples, barato e de rápida execução (Buyukbayrak et al. 2004).

Outra vertente que tem relevância na explicação da gênese da RPMO e, que está presente no processo inflamatório que ocorre no hospedeiro por conta da infecção, é a produção de glicocorticoides. Na maioria dos tecidos, a ação dos glicocorticoides leva à supressão da produção de prostaglandina. Contudo, em alguns tecidos, incluindo o âmnio, o glicocorticoide paradoxalmente estimula a produção de prostaglandinas (Sun et al. 2003, Wang et al. 2015). Múltiplos mecanismos que podem levar a RPPMO, alguns já citados, como a produção de prostaglandinas e apoptose nas células epiteliais do âmnio e outros como a expressão da lysyl oxidase (LOX) pelas células mesenquimais do âmnio ocorre devido à ação de glicocorticoides regulados através dos receptores de glicocorticoide (Liu et al. 2016, Wang et al. 2016).

Na maioria das espécies de mamíferos, incluindo os humanos, as concentrações de glicocorticoides tendem a aumentar nas circulações maternas e fetais assim como no líquido amniótico no final da gestação (Goldkrand et al. 1976, Murphy, 1977, Sippell, 1981).-De forma mais interessante, o cortisol induz a expressão nas membranas fetais de 11 $\beta$ -HSD1 formando uma fonte constante de regeneração do cortisol no final da gestação (Li et al. 2006, Sun et al. 1997, Yang et al. 2007). Evidências indicam que o cortisol derivado dessa fonte contínua pode desempenhar um papel chave no trabalho de parto humano por induzir a síntese de prostaglandinas (Casey et al. 1985, Sun et al. 2003, Wang et al. 2015, Zakar et al. 1995). Trabalhos prévios já haviam demonstrado que a proteína 11  $\beta$ -HSD1 e o aumento da atividade da redutase aumentam com a idade gestacional e durante o trabalho de parto nas membranas fetais (Alfaidy et al. 2003, Murphy, 1981, Tanswell et al. 1977).

Além disso, a dexametasona reduz a síntese de fibronectina e colágeno do tipo III em culturas de células amnióticas epiteliais (Guller et al. 1995). Esses achados sugerem que os glicocorticoides produzidos na resposta ao estresse produzido pela infecção causada por microrganismos facilitariam a ocorrência de RPMO (Parry & Strauss III, 1998). Por outro lado, um outro trabalho em modelos animais mostrou que os corticoides têm um papel importante na diminuição da produção de citocinas pelas células imunes (Schwartz III et al. 2003).

A lysyl oxidase (LOX) é uma enzima que catalisa a reticulação de colágenos e a redução de sua expressão resultará na redução de ligação cruzada de colágenos, o que pode enfraquecer e romper as membranas fetais. A LOX também pode ser regulada pelo cortisol regenerado no âmnio e estudos adicionais sobre o efeito dos glicocorticoides na reticulação do colágeno podem trazer uma percepção maior do papel da regeneração do cortisol na RPMO (Liu et al. 2016). O cortisol atuaria inibindo a LOX de forma recíproca ao estímulo da síntese de

prostaglandina e estímulo a ação da  $11\beta$ -HSD 1. A cortisona também inibe a expressão da LOX, porém, passa a ter o seu efeito abolido pela inibição de  $11\beta$ -HSD 1. O aumento do cortisol e da  $11\beta$ -HSD1 em abundância e diminuição da LOX também em abundância foram observados no tecido amniótico humano após o início do trabalho de parto e RPMO. Essas informações mostram o papel crucial do cortisol local regenerado através da  $11\beta$ -HSD 1 na inibição da LOX via receptor de glicocorticoide (GR) e elemento negativo de resposta do glicocorticoide (nGRE) promovidos no âmnio e que podem contribuir para a RPMO no trabalho de parto (Liu et al., 2016). De forma prática, a atividade enzimática e proteica da LOX tem se mostrado intensamente diminuída com o avançar da gestação (Casey & MacDonald, 1997) e pode desencadear a desestruturação do colágeno antes da RPMO no trabalho de parto.

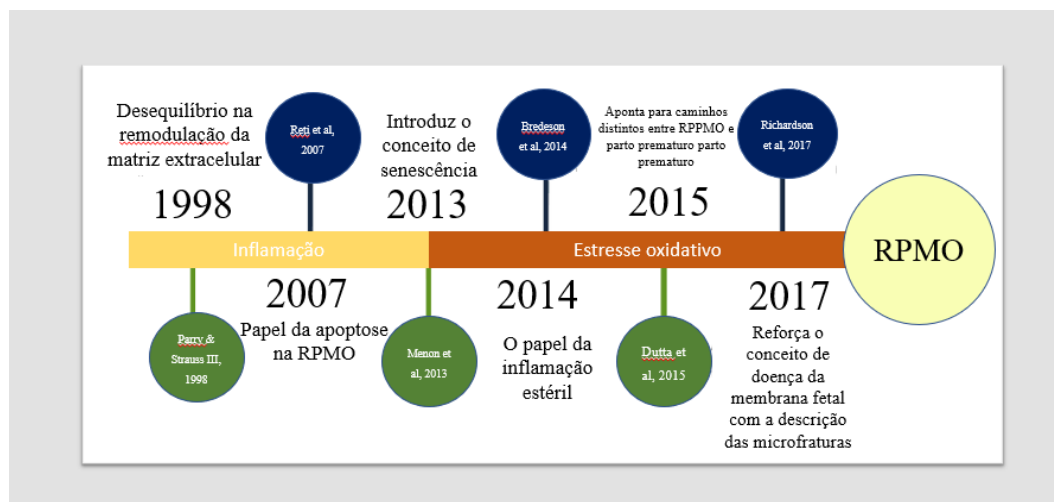
O acúmulo local de cortisol seria um fator que levaria a apoptose de células epiteliais do âmnio no final da gestação. E isso poderia contribuir para a RPMO a termo e pré-termo. A apoptose causada pelo cortisol seria uma resposta natural a esse acúmulo no final da gestação ao invés de ser considerado um efeito tóxico de excesso de cortisol (Wang et al. 2016). Os mesmos autores levantam a hipótese de que o acúmulo de cortisol nas membranas fetais pode estar envolvido na indução de apoptose celular via regulação recíproca de ativador de plasminogênio do tipo de tecido (tPA/sistema plasmin) nas células epiteliais do âmnio participando da RPMO e da parturição. Já as células fibroblásticas do âmnio toleram esse aumento da concentração do cortisol e não sofrem apoptose (Wang et al. 2016). Eles também acreditam que a apoptose das células epiteliais e a sobrevivência dos fibroblastos, mesmo sob o efeito do cortisol, é devido a resposta recíproca do tPA/sistema plasmina à ação do cortisol nesses dois tipos de células. O mesmo estudo mostrou que o cortisol exerce ações específicas em diferentes células dentro do mesmo tecido, o que, acredita-se, ser crucial para a RPMO e para o parto (Wang et al. 2016).

Mesmo não sendo a causa mais importante de RPMO, o estiramento físico deve ser lembrado como consequência principal de sobredistensão uterina. Ocorre em casos de polidramnia, gestação gemelar e contrações uterinas sintomáticas quando a pressão dentro do útero alcança patamares mais altos. As forças de estiramento podem causar a rotura das membranas, porém não de forma imediata e aguda. A força física também pode desencadear mudanças nas membranas fetais promovendo a produção de interleucina-8 e prostaglandina  $E_2$  (Parry & Strauss III, 1998).

Além disso, na doença periodontal acontece um aumento na atividade da metaloproteinase na matriz dos tecidos da gengiva o que faz dessa patologia um fator de risco independente para parto prematuro e RPMO (Offenbacher et al. 2006).

Uma causa mais rara de RPMO é atribuída à síndrome de Ehlers-Danlos, que é um distúrbio hereditário do tecido conjuntivo caracterizado por vários defeitos na estrutura da síntese do colágeno (Horgan et al. 2014)

Figura 2 - Principais pesquisas sobre a fisiopatologia da RPMO desenvolvidas nos últimos anos.



## 2.2 Estrutura das membranas fetais

O âmnio humano é composto por camadas de células que não possuem vasos sanguíneos nem nervos. Todos os nutrientes são providos pelo líquido amniótico. A camada mais interna, ou seja, mais próxima do feto, que é o epitélio amniótico, possui células que secretam colágeno do tipo III e IV e glicoproteínas como laminina, nidogen e fibronectina que formam a membrana basal que é a segunda camada (Parry & Strauss III, 1998, Schmidt, 1992).

Predominam os colágenos do tipo I e III que formam feixes que mantêm a integridade mesenquimal do âmnio (Malak et al. 1993). Os colágenos do tipo V e VI formam conexões filamentosas entre o colágeno intersticial e a membrana basal epitelial (Malak et al. 1993). A maior força do âmnio é derivada do colágeno tipo I, visto em grande quantidade na camada compacta e na mesoderme adjacente e do colágeno tipo IV que é um componente importante da membrana basal e dos cordões que conectam a camada mesenquimal e o epitélio (Bachmaier & Graf, 1999).

Após a observação de que células epiteliais se desprendiam do âmnio, foi verificado que existiam fendas nesse tecido semelhantes às observadas na camada epitelial do intestino (Richardson et al, 2017). Esses sítios foram associados com áreas de degradação do colágeno que se estendiam através da matriz extracelular de colágeno formando canais para as células e o líquido amniótico. O autor especula que a liberação de células epiteliais, a formação de lacunas e a selagem com novas células e colágeno nascente são parte da remodelação tecidual durante a gravidez (Richardson et al, 2017). Essas estruturas biológicas aberrantes encontradas nas membranas são chamadas de microfraturas (Menon et al, 2017; Richardson et al, 2017). Embora as microfraturas sejam visíveis nas membranas fetais de partos pré-termo com idades gestacionais entre 28 e 34 semanas de partos ocorridos por indicações maternas como pré-eclâmpsia, a quantidade e a morfometria são menores que aquelas vistas em membranas com idades gestacionais pareadas oriundas de RPMO pré-termo. Isso sugere que as patologias que podem levar ao nascimento prematuro, inclusive a pré-eclâmpsia, não estão afetando as mudanças nas microfraturas da membrana (Richardson et al, 2017). Indica também a existência de fraturas biológicas durante os diferentes períodos gestacionais e não somente no termo e parece que o aumento do número de fraturas pode predispor as membranas à rotura.

Adicionalmente, os mesmos autores verificaram similaridades entre as membranas oriundas do parto a termo e da RPPMO (Richardson et al. 2017). A falta de diferença no número de microfraturas entre os dois grupos a termo (trabalho de parto a termo e termo sem trabalho de parto) sugere a pluripotência das células das membranas. Essas células mantêm a capacidade de vedar as microfraturas mesmo a termo, enquanto as membranas oriundas de RPPMO têm uma capacidade diminuída de voltar a lacrar. A persistência das microfraturas ou a falha em repará-las pode levar a bolsas de inflamação nas membranas (Richardson et al. 2017).

As microfraturas são como sítios de renovação e transações que são requeridas para remodelação das células da membrana. Os “buracos” criados pela esfoliação celular são cobertos por células epiteliais transformadas em células mesenquimais que são mais migratórias e produzem inflamação local que eventualmente “repara” as fraturas biológicas (Menon et al. 2018).

O estresse oxidativo induziu números altos de microfraturas em membranas a termo não oriundas de trabalho de parto, com morfometria semelhante a observada em membranas de trabalho de parto a termo. As membranas oriundas de RPMO apresentaram maior número de microfraturas em comparação com membranas a termo e outros nascimentos prematuros (Richardson, 2017). O aumento das microfraturas no pré-termo em resposta ao estresse oxidativo pode indicar falha na vedação, predispondo a membrana à rotura (Richardson, 2017).

O estresse oxidativo e um desequilíbrio nos radicais de reação de oxigênio podem impedir a transição celular, manter as microfraturas da membrana e produzir um processo inflamatório colagenolítico capaz de desencadear o processo de parturição. O contrário também pode ocorrer como em mulheres com RPPMO onde a persistência de microfraturas sem reorganização contribuiu para o enfraquecimento prematuro das membranas. Esses sítios são suscetíveis às alterações inflamatórias que levarão a fragilidade das membranas e contribuem para o papel das membranas para a carga inflamatória uterina necessária para o parto (Menon et al. 2018).

### 2.3 Diagnóstico

O diagnóstico da RPMO é clínico baseado na história e no exame físico. A confirmação diagnóstica ocorre com a visualização do líquido amniótico saindo do orifício externo do colo. Em casos mais duvidosos pode ser utilizado o teste com fita de pH do líquido colhido na vagina ou teste de arborização que é feito pela leitura da lâmina no microscópio após deposição de pequena quantidade de líquido e secagem. O pH normal da secreção vaginal é 4,5-6,0, enquanto do líquido amniótico usualmente está entre 7,1-7,3.

A ultrassonografia não deve ser utilizada como método diagnóstico e pode ser utilizada para determinação do volume do líquido amniótico após confirmação de RPMO por outros métodos. A fibronectina fetal é sensível, porém não específica. Um resultado negativo está fortemente associado a integridade das membranas, mas um teste positivo não confirma a RPMO (Eriksen et al. 1992).

### 2.4 Conduta clínica

A conduta na gestação a termo é o parto. Trabalhos mostram que a paciente é beneficiada pela indução do trabalho de parto se o mesmo não acontecer em seguida a RPMO e não houver contra indicação à indução. Se a paciente não concordar com a indução, um breve período de espera pode ser tolerado caso não haja comprometimento fetal e a gestante esteja ciente dos riscos de tempo prolongado de RPMO (Rouse et al. 2000, Rouse et al. 2011, Simon & Grobman, 2005).

Por outro lado, a idade gestacional ideal para realização do parto após RPPMO permanece controversa em parte porque as complicações que podem estar presentes nos recém-nascidos oriundos de gestações com RPMO são maiores do que os controles pareados com a mesma idade gestacional. Essas incluem a corioamnionite e a oligodramnia (Melamed et al. 2011, Ramsey et al. 2005). Desta forma, as pacientes que não estão a termo podem ser mantidas em conduta expectante antes de 34 semanas de gestação se não houver contra indicação materna ou fetal (Mercer et al. 1993). Após esse período o parto traz mais benefícios do que a manutenção da gestação (Bond et al. 2017).

A tocolise terapêutica não deve ser realizada por não ter mostrado prolongamento no período de latência e nem melhora nos desfechos neonatais (Garite et al. 1987).

Para aquelas pacientes que permanecerão internadas entre 24 e 34 semanas de idade gestacional, mantendo uma conduta expectante em relação à RPMO, a administração de antibióticos de longo espectro traz benefício no prolongamento do período de latência e na redução de infecções maternas e neonatais além de melhorar o prognóstico de forma global (Kenyon et al. 2001, Kenyon et al. 2010, Mercer et al. 1997). Para aquelas pacientes com idade gestacional abaixo de 24 semanas e que optam por manter a gestação com conduta expectante, pode ser oferecido o antibiótico com o objetivo de prolongar o período de latência, porém a tocolise no pré-termo pré viável não é recomendada (ACOG, 2018).

Ainda não é possível instituir uma prevenção para RPMO e principalmente para a RPPMO em parte porque existem lacunas de entendimentos no mecanismo que leva à RPPMO. Ainda assim, mesmo sem haver evidência clínica, estudos *in vitro* têm demonstrado benefícios do uso de progestágenos em inibir o processo inflamatório que ocasiona alterações nas membranas fetais que levariam ao enfraquecimento e rotura das mesmas (Allen, 2015, Guoyang et al. 2010, Kumar et al. 2015).

## **2.5 Rotura prematura de membranas ovulares em pacientes com LES**

O impacto da atividade do lúpus no resultado gestacional leva a um aumento nas taxas de abortamento, prematuridade e óbito perinatal (Clowse et al. 2005). Somando-se a essa questão, doses crescentes de prednisona usadas para o tratamento da atividade de doença podem contribuir para que os resultados gestacionais se tornem desfavoráveis (Kobayashi et al. 1999, Moroni et al. 2016, Ruiz Irastorza & Khamashta, 2011,). Alguns estudos associam o uso de corticoides, assim como a atividade de doença com a prematuridade e resultados gestacionais adversos (Andrade et al. 2008, Chakravarty et al. 2005, Clark et al. 2003).

É possível que a inflamação observada na atividade do LES poderia determinar um efeito similar na unidade feto-placentária levando ao início das contrações e aumentando com isso a taxa de prematuridade e RPMO (Clowse et al. 2007). Por outro lado, estudos apontam que fatores hormonais e inflamatórios poderiam diminuir a ação das citocinas nos últimos estágios da gestação em pacientes com LES influenciando de forma positiva ou negativa o parto e o período de latência após a RPMO nesse grupo de gestantes.

Dentre os hormônios esteroides, os níveis séricos de estradiol e progesterona foram identificados em menores concentrações nas gestantes com lúpus no segundo e, principalmente, no terceiro trimestre em comparação com gestantes saudáveis (Doria et al. 2002). Entre as citocinas, a modificação mais relevante parece ser o aumento menor do que esperado da interleucina-6 no terceiro trimestre da gestação. Essa diminuição também pode ser um reflexo do menor nível de estrogênio no último trimestre da gestação e provavelmente pode ter influência no baixo percentual de recidivas do lúpus no terceiro trimestre observada nesses estudos (Doria et al. 2004, Petri et al. 1991).

A elevação da prolactina também pode estar associada à atividade do LES (Jara-Quezada et al. 1991, Leños-Miranda et al. 2007). Em um estudo caso controle de 2007, Jara et al. avaliaram os resultados gestacionais de pacientes com LES em uso de prednisona 10 mg por dia e um grupo com e outro sem a bromocriptina, que é um inibidor da prolactina. De forma interessante, os 3 casos de RPPMO e os 3 casos de atividade do LES ocorreram no grupo que não estava sob efeito da bromocriptina (Jara et al. 2007, Vera-Lastra et al. 2002).

Estudo recente feito em 2018 propôs que mulheres com inflamação sistêmica no momento da RPPMO, poderiam ter um período de latência mais curto até o parto (Ronconi, 2018). As citocinas pró e anti-inflamatórias têm um papel importante na parturição humana, estimulando uma cascata inflamatória local em diferentes compartimentos intrauterinos que irão culminar com o apagamento cervical, a rotura das membranas, a ativação decidual e o aumento da contratilidade miometrial que juntos contribuem para o início oportuno do trabalho de parto a termo (Peltier, 2003).

A ação dos corticoides é um dos mais importantes fatores na fisiopatologia da RPPMO em gestantes com LES. Um dos autores que estudou a associação de corticoide com resultados desfavoráveis avaliou retrospectivamente 72 gestações de pacientes com LES entre 1999 e 2001 no Canadá. De forma significativa, pacientes que tiveram parto pré-termo estavam usando doses maiores ou iguais a 10 mg por dia de prednisona durante a gravidez, além disso a dose média também era significativamente maior do que o grupo que teve parto a termo (Clark et al. 2003).

Kobayashi et al. observaram a RPPMO associada com doses crescentes de corticoide com uma taxa de 12,1%, sendo que 40% estavam em doses superiores a 15 mg por dia de prednisolona (Kobayashi et al. 1999).

Um estudo americano avaliou 63 gestações de 48 pacientes com lúpus entre 1991 e 2001. Em 73% das pacientes que apresentaram RPPMO havia uso de corticoides durante a gestação. Entre essas gestações ocorreram 29 partos prematuros dos quais 16 ocorreram espontaneamente e cuja causa principal também foi a RPPMO em 69% dos casos. Esse mesmo



estudo associou o uso de prednisona, medicações anti-hipertensivas e atividade severa da doença como preditores de prematuridade, com a maioria dos casos de prematuridade expostos à prednisona durante a gestação (Chakravarty et al. 2005).

No mesmo ano outro estudo também prospectivo encontrou 7,5% de RPMO em 60 gestações de 46 pacientes com LES em um Centro terciário. Esse estudo não confirmou a associação de RPMO com o uso de corticoide, porém, também mostrou o percentual de RPMO na população estudada, como outros fizeram posteriormente, sem, no entanto, colocar foco na RPMO entre pacientes com LES (Carmona et al. 1999). A baixa frequência de RPMO também foi observada em um estudo inglês com 136 gestações em 112 pacientes, com taxa de 11% de RPMO (Lima et al. 1995). O grupo do Canadá concluiu que as principais causas de parto prematuro das gestantes com LES analisadas foram: RPMO, pré-eclâmpsia, síndrome HELLP e trabalho de parto prematuro. A taxa de RPMO nesse estudo foi de 6,8%, taxa semelhante encontrada em outro estudo inglês de 2005 que encontrou taxa de 7,4%. Um estudo de base populacional do Estados Unidos feito entre 2008-2010 realizado para apontar diferença étnicas e raciais entre as gestações de pacientes com LES encontrou 4,6% de RPMO (Clark et al. 2003, Clowse & Grotegut, 2016, Rahman et al. 2005).

Koh et al. compararam dados de pacientes com e sem nefrite e encontraram uma taxa de 18% de RPMO no total de pacientes com LES sem significância estatística entre os dois grupos com taxas de 17,8% e 18,2% respectivamente (Koh et al. 2015).

Outro estudo mais recente de 2018 baseado nos registros da população da Suécia, encontrou 22,3% de RPPMO entre as pacientes com LES que evoluíram com parto prematuro (Simard et al. 2019).

No México, em outro estudo de resultados gestacionais entre pacientes com e sem nefrite, os pesquisadores encontraram 7,4% de RPMO entre as pacientes com LES (Saavedra et al. 2012).

Entre as complicações obstétricas com repercussões fetais nas gestantes com lúpus, a prematuridade e a rotura prematura de membranas estão entre as mais frequentes juntamente com o crescimento intrauterino restrito (Doria et al. 2008). Esse mesmo autor participou de um estudo com 96 pacientes onde foram avaliadas 132 gestações que mostrou entre outras complicações, a RPMO ocorrendo em 8% das gestações e a RPPMO ocorrendo em 12% das gestações. Em 5% dos partos pré-termos não indicados, a causa foi RPPMO. Além disso, houve uma associação da RPMO com alto índice de ECLAM score nos 6 meses que antecederam a concepção (Borella et al. 2014).

Na China em um estudo de 2018, a RPPMO ficou em segundo lugar entre as principais causas de parto prematuro (35,2%) perdendo apenas para as indicações terapêuticas, ou seja, sendo a primeira causa quando se trata de causas espontâneas (Chen et al. 2018).

Em 2015, a RPMO também foi associada a risco de parto prematuro em um estudo realizado para avaliar o impacto do uso da hidroxicloroquina no parto prematuro e na restrição de crescimento fetal (Leroux et al. 2015).

Em 2007 foi realizado um estudo que tentou relacionar desfechos gestacionais com anticorpos anti-prolactina. Nesse trabalho houve uma taxa de 15% de RPMO entre as gestantes com LES (Leaños-Miranda et al. 2007).

Outro estudo mais antigo estimou em 39% a ocorrência de RPMO nas pacientes que evoluíram com parto prematuro em 66 gestações de pacientes com lúpus comparado com 25% no grupo controle de pacientes com partos prematuros sem lúpus o que fez sugerir que a RPMO seria a principal causa do aumento dos partos prematuros espontâneos de pacientes com lúpus, porém não houve correlação com o uso de prednisona (Johnson et al. 1995).

Um estudo brasileiro realizado entre 1996 e 2004 no mesmo Hospital do presente estudo com 63 pacientes com LES com 76 gestações encontrou um percentual de 27% de RPMO e sendo a RPMO responsável por 40% dos partos prematuros espontâneos (Klumb et al. 2005).

Diante dos estudos até agora realizados, a RPMO aparece como a principal causa de parto prematuro não indicado entre as pacientes com lúpus (Chakravarty et al. 2005, Chen et al. 2018, Johnson et al. 1995).

No entanto ainda restam muitas dúvidas sobre quais são os principais fatores de risco para RPMO próprios do LES e o potencial efeito adverso do uso de glicocorticoides e imunossupressores nos diversos desfechos do período gestacional, incluindo a RPMO, razão pela qual este estudo foi desenvolvido.

### 3 JUSTIFICATIVA

O LES é uma doença que acomete mulheres em idade fértil e por isso tem sido muito estudado e avaliado no período gestacional. Existe vasta literatura a respeito do comportamento da doença nesse período além de muitos estudos dos resultados gestacionais nesse grupo. A RPMO é a intercorrência obstétrica que mais se relaciona com a prematuridade que ocorre de maneira espontânea e algumas pesquisas sugerem que ela possa ocorrer de maneira mais frequente nas gestantes com LES. Durante levantamento de trabalhos direcionados a estudar a RPMO em mulheres com lúpus, não foi encontrado nenhum estudo feito exclusivamente para analisar os aspectos potenciais relacionados especificamente com essa intercorrência na gestação de pacientes com LES razão pela qual esse trabalho foi realizado.

## **4 OBJETIVOS**

### **4.1 Objetivo Geral**

Analisar a ocorrência da rotura prematura das membranas ovulares (RPMO) em gestações de mulheres com LES acompanhadas no Hospital Universitário Pedro Ernesto (HUPE).

### **4.2 Objetivos Específicos:**

- a) determinar a potencial associação da RPMO com a atividade do LES no início e durante a gravidez,
- b) determinar a potencial associação da RPMO com o uso de glicocorticoides e imunossupressores durante a gravidez,
- c) determinar a potencial associação da RPMO com infecções ocorridas durante a gravidez,
- d) analisar o resultado perinatal das gestações de pacientes com LES em razão da presença de RPMO.

## 5 PACIENTES E MÉTODOS

### 5.1 Delineamento do estudo

Estudo de coorte, aninhado em uma coorte, com coleta prospectiva e retrospectiva de dados, realizado no Hospital Universitário Pedro Ernesto (HUPE)/Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ).

### 5.2 População do estudo

Pacientes com o diagnóstico de LES selecionadas a partir do conjunto de todas as gestantes acompanhadas no ambulatório de pré-natal de doenças autoimunes no HUPE no período de 2011 a 2018. Fizeram parte da análise as pacientes que possuíam diagnóstico de LES de acordo com os critérios de classificação do Colégio Americano de Reumatologia (ACR) (Hochberg, 1997). Os critérios de exclusão foram todas as perdas gestacionais tardias ou precoces, aneuploidias, malformações fetais e gestações múltiplas. Também foram excluídas as gestações cujas informações necessárias para o presente estudo não se encontravam acessíveis.

Os dados foram coletados e preenchidos no questionário semi-estruturado impresso (apêndice A). Após coletados, os dados foram tabulados e finalmente analisados ganhando por fim tratamento estatístico.

Algumas informações de pacientes, que tinham assinado o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) no pré-natal (apêndice B), foram obtidas via novo contato para complementação de dados.

A classificação da cor da pele utilizou como referência a impressão dos médicos que realizaram as consultas de pré-natal em acordo com a autodeclaração da paciente.

A avaliação da atividade do lúpus na concepção, no início e no final da gestação, foi realizada através uso do escore de SLEPDAI (*Systemic Lupus Erythematosus Pregnancy Disease Activity Index*) (anexo A). Foi considerado para fins de classificação, atividade leve para os escores menores que 3, atividade moderada para os escores entre 3 e menor que 6 e

atividade grave para os escores maiores e iguais a 6. A presença de danos permanentes foi determinada com o emprego do índice de danos do *Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC)/ American College of Rheumatology damage index – (SDI)* (anexo B) (Gladman et al. 1996).

### 5.3 Análise estatística

Foi realizada uma análise descritiva na forma de tabelas com os dados expressos pelas medidas de tendência central e de dispersão (média, desvio padrão, mediana e intervalo interquartil) para dados numéricos, e frequência e percentual (n e %) para dados categóricos.

A comparação das características entre os subgrupos com RPMO e sem RPMO foi avaliada pelo teste *t de Student para amostras independentes* ou de *Mann-Whitney* (não paramétrico), e para dados categóricos foi aplicado o teste de chi quadrado ( $\chi^2$ ) ou *exato de Fisher*. Foi aplicado método não paramétrico para as variáveis numéricas que não apresentaram distribuição normal (Gaussiana), pela rejeição da hipótese de normalidade segundo o teste de Shapiro-Wilk. Foi utilizado nível de significância de 0,05.

Com o objetivo de avaliar a associação individual das variáveis demográficas, manifestações clínicas características do LES, atividade da doença, índice de dano cumulativo, uso de medicações utilizadas para tratamento do lúpus e comorbidades associadas sobre o desfecho RPMO, foi utilizada a regressão logística binária (análise com variação única), admitindo-se o nível de significância estatística ( $p \leq 0,20$ ).

Os valores de p, nos diferentes testes estatísticos, foram descritos com o emprego de até três casas decimais.

A análise estatística foi processada pelo *software* livre estatístico R versão 3.6.1, disponível no projeto R para computação, pelo *site open epi* disponível na página de Estatísticas epidemiológicas de código aberto para a Saúde Pública e pelo *software* estatístico PASW *Statistics* 18.0. Os bancos de dados foram compilados em planilhas Excel.

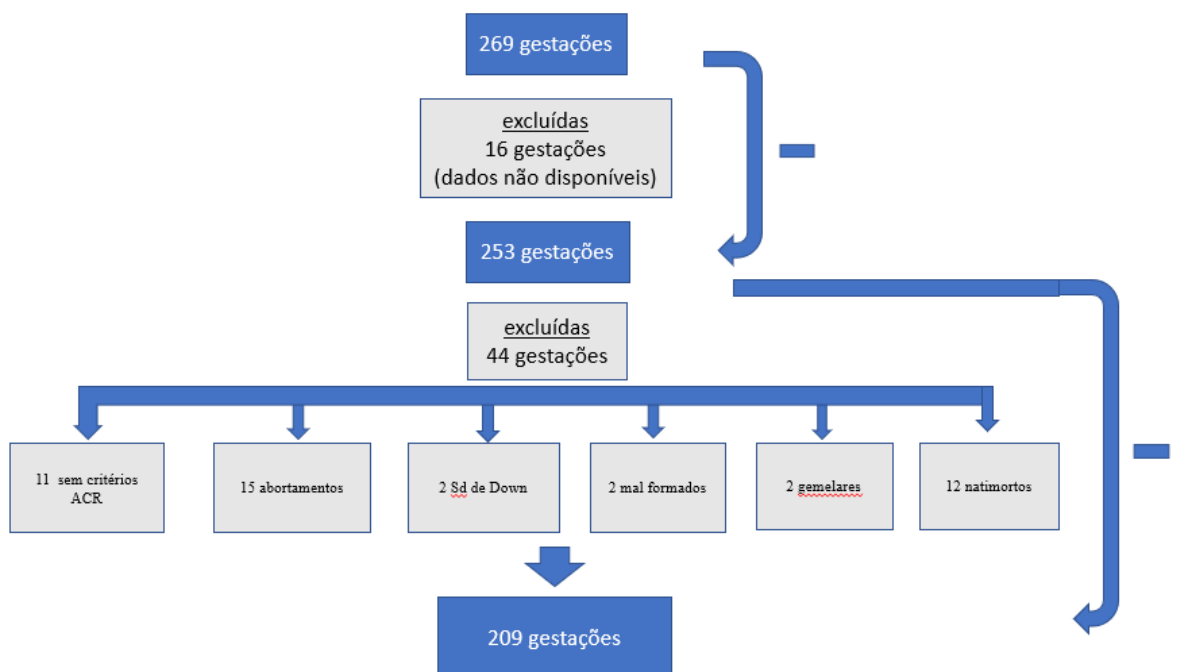
### 5.4 Registro e aprovação

O presente estudo foi desenvolvido como parte do projeto aprovado pelo Comitê de ética em pesquisa (CEP) em 22 de setembro de 2015, sob o número do parecer 1.319.997-CEP/HUPE/CAAE: 50726115.4.0000.5259.

## 6 RESULTADOS

Inicialmente foram avaliadas 269 gestações acompanhadas no pré-natal de doenças autoimunes do Hospital Universitário Pedro Ernesto entre os meses de janeiro de 2011 e dezembro de 2018. Dentre essas, em 16 (5,9%) os dados da gestação, da doença de base (LES) ou do parto não estavam disponíveis. Deste grupo, foram ainda excluídas 44 pelas seguintes razões: 11 não apresentavam pelo menos 4 critérios (ACR) para a classificação de LES, 15 tiveram como desfecho o abortamento, 2 RN com diagnóstico de síndrome de Down, 2 RN com malformações, 2 gestações gemelares e 12 casos de natimortos. Durante o período selecionado para a coorte, 3 pacientes tiveram 3 gestações e 15 pacientes tiveram 2 gestações, sendo que em 2 casos, uma dessas gestações evoluiu com natimorto e foram, portanto, excluídas da análise. O grupo de estudo ficou desta forma, constituído de 209 gestações em 190 pacientes.

Figura 3 – Delineamento do grupo de estudo





## 6.1 Pacientes com LES

### 6.1.1 Características sociodemográficas das pacientes com LES

A idade das pacientes no momento do parto variou entre 15 e 47 anos com média de 28,3  $\pm$  6,1 anos. Entre as 190 pacientes, 87/190 (45,8%) eram brancas e 103/190 (54,2%) foram classificadas como não brancas ou afro descendentes segundo classificação da equipe médica. Das 209 gestações, 170/209 (81,3%) não foram planejadas e, portanto, apenas 39/209 (18,7%) planejadas para um período adequado. (tabela 1)

A idade gestacional mais precoce de início de acompanhamento foi de 5 semanas. A paciente que iniciou o pré-natal mais tardiamente foi incluída com 35 semanas de idade gestacional com mediana de 12 (9-16) semanas. Em 142/209 (67,9%) gestações o pré-natal foi iniciado no 1º trimestre. (tabela 1)

Tabela 1 - Características sociodemográficas das pacientes com LES

	Gestações (n=209) LES (n=190)
Idade no parto	
Média $\pm$ DP (anos)	28,3 $\pm$ 6,1
Cor da pele- n (%)	
Branca	87 (45,8%)
Não branca	103 (54,2%)
Idade gestacional de início do pré-natal	
Mediana (Q1-Q3) (semanas)	12 (9-16)
Gestações planejadas	39 (18,7%)
Início do pré-natal no 1º trimestre	142 (67,9%)

Legenda: Lúpus eritematoso sistêmico (LES), desvio padrão (DP).

Nota: Os dados categóricos foram expressos pela frequência e percentual e os dados numéricos pela média  $\pm$  DP ou mediana e intervalo interquartil (Q1 - Q3).

Fonte: A autora, 2020.

### 6.1.2 Características clínicas das pacientes com LES

A média de idade ( $\pm$ DP) do diagnóstico de LES foi de  $20,3 \pm 6,7$  anos, sendo 4 anos a idade mais precoce de diagnóstico e 47 anos a idade mais tardia de diagnóstico. Com relação ao tempo de duração da doença, a mediana foi de 7 (0-25) anos. (tabela 2)

Com relação ao tempo de remissão clínica do LES no início do pré-natal a mediana foi de 6 (0-24) meses. Ainda de acordo com o tempo de remissão, em 149/209 (71,3%) gestações as pacientes engravidaram sem atividade da doença, de acordo com relato colhido durante anamnese e/ou relato da última consulta na Reumatologia e/ou pedido de encaminhamento para acompanhamento pré-natal. Entre essas 149 gestações que iniciaram o pré-natal em remissão, em 20/149 (13,4%) as pacientes engravidaram com menos de 6 meses de remissão do LES e 129/149 (86,6%) já havia 6 meses ou mais de remissão. Em 60/209 (28,7%) gestações o início do pré-natal ocorreu com a doença em atividade (tabela 2). Também foi observado que em 61 gestações houve divergência entre a remissão clínica e pontuação do escore de SLEPDAI.

Com relação à presença de danos permanentes nas pacientes com LES; 156/209 (74,7%) pacientes tiveram no SDI o escore 0 e 53/209 (25,3%) escore  $\geq 1$  (tabela 2).

O valor do SLEPDAI no início do pré-natal foi 0 em 90/209 (43%) gestações e acima de 0 em 119/209 (57%) gestações, ou seja 57% das mulheres tinham algum grau de atividade de doença clínica e /ou laboratorial ao iniciarem o acompanhamento pré-natal. Dentre as 209 gestações estudadas, 72/209 (34,5%) iniciaram o pré-natal em remissão e assim permaneceram até o final da gestação. Em 20/119 (16,8%) gestações acompanhadas, havia atividade do LES no início do acompanhamento pré-natal e ao final o SLEPDAI era 0, ou seja, entraram em remissão. A atividade do LES era leve em 54/209 (25,8%) das gestações e era grave em 37/209 (17,7%) das gestações no início do pré-natal. No final do acompanhamento pré-natal, 92/209 (44%) tinham SLEPDAI igual a 0 e 117/209 (56%) tinham SLEPDAI maior que 0. Nesse período, 46/209 (22%) tinham atividade leve e 44/209 (21%) das gestações tinham atividade grave (tabela 3). Entre as 209 gestações avaliadas, em 18/209 (8,6%), SLEPDAI era 0 e passou a pontuar no final do acompanhamento o que significou que 18 pacientes entraram em atividade da doença no decorrer da gestação. Entre essas 18 pacientes, 9/18 (50%) desenvolveram atividade leve e

5/18 (27,8%) atividade grave de doença no decorrer do pré-natal.

Os AC anti DNA e proteínas do sistema de complemento sérico (C3, C4) foram dosados no início e no final do pré-natal. No início do pré-natal, em 66/209 (31,6%) das gestações havia AC anti DNA e em 50/209 (23,9%) havia consumo de complemento. Já no final do pré-natal, 63/209 (30,1%) tiveram AC anti DNA e 55/209 (26,3%) apresentavam consumo de complemento.

O perfil clínico das pacientes do estudo foi constituído por 191/209 (91,4%) pacientes com acometimento articular, 185/209 (88,5%) pacientes com acometimento cutâneo-mucoso, 121/209 (57,9%) com acometimento hematológico, 84/209 (40,2%) pacientes com nefrite, sendo 69/209 (33%) de pacientes com nefrite classes III/IV e 15/209 (7,2%) com nefrite classes II/V. Dentro do grupo de nefrite, 69/84 (82,1%) com nefrite classes III/IV e 15/84 (17,9%) com classes II/V. Em 77 pacientes o diagnóstico foi definido por biópsia e em 7 por inferência de acordo com o proposto pela SBR (Klumb et al. 2015). O acometimento neurológico foi identificado em 41/209 (19,6%) pacientes e 74/209 (35,4%) tinham história de serosite e 21/209 (10,1%) SAF associada (figura 1).

No que se refere às alterações imunológicas ao longo da evolução das pacientes incluídas neste estudo, em 205/209 (98%) gestações havia presença do FAN, 92/209 (44%) tinham AC anti Ro, 84/209 (40,2%) AC anti DNA, e 65/209 (31,1%) tinham relato de complemento consumido. O AC anti Sm estava presente na história de 53/209 (25,4%) gestações, o AC anti RNP em 40/209 (19,2%) e LAC em 35/209 (16,7%), o AC anti La em 18/209 (8,6%) gestações e o anticorpo anticardiolipina estava presente em 12/209 (5,7%) gestações (tabela 4).

O FAN e o AC anti DNA foram realizados pela técnica de imunofluorescência e os outros anticorpos pesquisados e a dosagem das proteínas do sistema complemento pelo método ELISA.

Tabela 2 - Características clínicas evolutivas das gestações

LES (n=209)	
Idade do diagnóstico de LES (média ± DP) (anos)	20,3 ± 6,7
Tempo de duração do LES (mediana) (Q1-Q3) (anos)	7 (3-11)
Tempo de remissão (mediana) (Q1-Q3) (meses)	6 (0-24)
Tempo de remissão clínica do LES (meses) - n (%)	
< 6	20/149 (13,4%)
≥ 6	129/149 (86,6%)
Atividade clínica do LES no início - n (%)	
Sim	60/209 (28,7%)
Não	149/209 (71,3%)
SDI - n (%)	
0	156/209 (74,7%)
≥1	53/209 (25,3%)

Legenda: Lúpus eritematoso sistêmico (LES). SLICC/ACR Damage Index (SDI), desvio padrão (DP).

Nota: Os dados categóricos foram expressos pela frequência e percentual e os dados numéricos pela média ± DP - ou mediana e intervalo interquartilício (Q1 - Q3).

Fonte: A autora, 2020.

Tabela 3 - Características clínicas evolutivas de acordo com SLEPDAI e exames laboratoriais das gestações de pacientes com LES

LES (n=209)	
Atividade SLEPDAI (início) - n (%)	
Não	90 (43%)
Sim	119 (57%)
Atividade SLEPDAI (final) - n (%)	
Não	92 (44%)
Sim	117 (56%)
SLEPDAI- (início) n (%)	
= 0	90/209 (43%)
$> 0 \leq 2$	54/209 (25,8%)
$\geq 3 \leq 5$	29/209 (13,9%)
$\geq 6$	37/209 (17,7%)
SLEPDAI- (final) n (%)	
= 0	92/209 (44%)
$> 0 \leq 2$	46/209 (22%)
$\geq 3 \leq 5$	28/209 (13,4%)
$\geq 6$	44/209 (21%)
Complemento reduzido - (início) n (%)	
Sim	50/209 (23,9%)
Não	159/209 (76,1%)
Complemento reduzido - (final) n (%)	
Sim	55/209 (26,3%)
Não	154/209 (73,7%)
AC anti DNA- (início) n (%)	
Sim	66/209 (31,6%)
Não	143/209 (68,4%)
AC anti DNA- (final) n (%)	
Sim	63/209 (30,1%)
Não	146/209 (69,9%)

Legenda: Lúpus eritematoso sistêmico (LES). Systemic Lupus Erythematosus Pregnancy Disease Activity Index (SLEPDAI). Anticorpo anti ácido desoxirribonucléico (AC anti DNA)

Nota: Leve ( $> 0 \leq 2$ ), moderado ( $\geq 3 \leq 5$ ), grave ( $\geq 6$ ). Complemento reduzido: valores de complemento menores que o limite inferior da normalidade. Os dados categóricos foram expressos pela frequência e percentual

Fonte: A autora, 2020.

Figura 4 - Principais manifestações clínicas das pacientes com LES incluídas no estudo

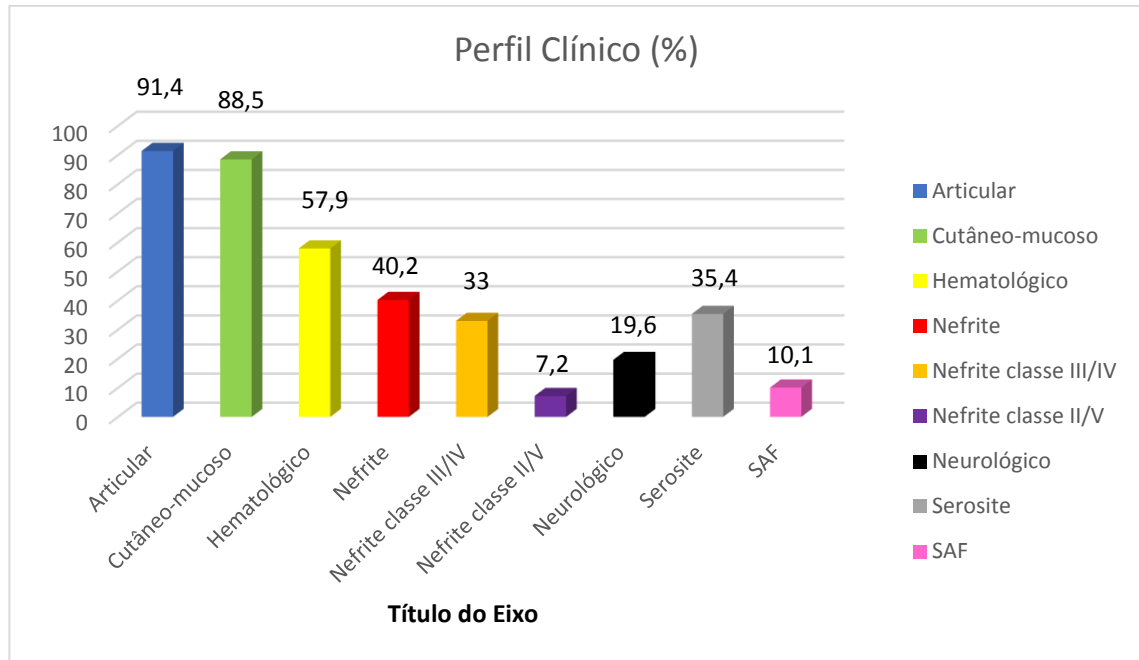


Tabela 4 - Perfil imunológico das gestações de pacientes com LES

	LES (n=209)
Perfil imunológico- n (%)	
FAN	205 (98%)
AC anti Ro	92 (44%)
AC anti DNA	84 (40,2%)
Complemento reduzido	65 (31,1%)
AC anti Sm	53 (25,4%)
AC anti RNP	40 (19,2%)
LAC	35 (16,7%)
AC anti La	18 (8,6%)
ACL	12 (5,7%)

Legenda: Lúpus eritematoso sistêmico (LES). Anticorpo anti ácido desoxirribonucléico (AC anti DNA). Anticorpo anti ribonucleoproteína (AC anti RNP), lúpus anticoagulante (LAC), anticorpo anticardiolipina (ACL).

Nota: Complemento reduzido: valores de complemento menores que o limite inferior da normalidade. Os dados categóricos foram expressos pela frequência e percentual.

Fonte: A autora, 2020.

### 6.1.3 Medicações utilizadas pelas pacientes com LES

Com relação ao uso de medicações, 195/209 (93,3%) das pacientes fizeram uso da hidroxicloroquina no início do acompanhamento pré-natal e 205/209 (98%) estavam em uso da medicação no final do acompanhamento. Na análise da prednisona, 127/209 (60,8%) pacientes usaram a medicação no início e 128/209 (61,2%) no final do acompanhamento pré-natal. Entre as pacientes que usaram esse corticosteroide, apenas 17/127 (13,4%) usaram dose maior que 20 mg no início do pré-natal e 20/127 (15,6%) usaram dose maior que 20 mg no final do pré-natal. A prednisona foi usada por 63/127 (49,6%) pacientes com dose menor ou igual a 5 mg no início do pré-natal e 56/128 (43,7%) usaram essa mesma dose no final do pré-natal. Em apenas 9/209 (4,3%) gestações, não havia uso de prednisona no início do pré-natal que passou a ser usado ao longo da gestação. A dose foi aumentada em 24/127 (18,9%) gestações e em 8/127 (6,3%) delas o pré-natal havia sido iniciado com uso de corticoide que foi retirado no decorrer do acompanhamento. Com relação à Azatioprina, 78/209 (37,3%) pacientes usaram a medicação no início da gestação e 92/209 (44%) pacientes usaram no final da gestação. O ácido acetil salicílico (AAS) estava sendo usado por 126/209 (60,3%) pacientes no início do pré-natal, mas no final 181/209 (86,6%) estavam em uso da medicação. Pulsoterapia com metilprednisolona foi empregada em 15/209 (7,2 %) pacientes no período gestacional (tabela 5).

Tabela 5 - Medicamentos usados durante a gestação em pacientes com LES

LES (n=209)	
Hidroxicloroquina -n (%)	
Início	195/209 (93,3%)
Final	205/209 (98%)
Azatioprina - n (%)	
Início	78/209 (37,3%)
Final	92/209 (44%)
Prednisona - n (%)	
Início	127/209 (60,8%)
Final	128/209 (61,2%)
Prednisona dose (mg) -início n (%)	
≤ 5	63/127 (49,6%)
>5 ≤ 20	47/127 (37%)
> 20	17/127 (13,4%)
Prednisona dose (mg) -final n (%)	
≤ 5	56/128 (43,8%)
>5 ≤ 20	52/128 (40,6%)
> 20	20/128 (15,6%)
AAS - n (%)	
Início	126/209 (60,3%)
Final	181/209 (86,6%)
Pulsoterapia com MP -n (%)	
	15/209 (7,2%)

Legenda: Lúpus eritematoso sistêmico (LES), ácido acetilsalicílico (AAS), metilprednisolona (MP).

Nota: Complemento reduzido: valores de complemento menores que o limite inferior da normalidade. Os dados categóricos foram expressos pela frequência e percentual.

Fonte: A autora, 2020.

#### 6.1.4 Intercorrências clínicas na gestação das pacientes com LES

Houve relato de infecção em 57/209 (27,3%) gestações analisadas e em algumas pacientes foi registrado mais de 1 episódio de infecção na mesma gestação. Dentre as infecções registradas há 28/57 (49,1%) registros de infecção urinária baixa, 9/57 (15,8%) relatos de pneumonia e 6/57 (10,5%) relatos de vaginose bacteriana. Além disso, foram registrados 5/57 (8,8%) casos de infecção das vias aéreas superiores e 3/57 (5,3%) relatos de pielonefrite. Também foram registrados 14/57 (24,6%) casos de IST (infecções sexualmente transmissíveis) entre eles: herpes (3 casos), sífilis (3 casos), HIV (3 casos),



HPV (2 casos) e zika (2 casos) (tabela 6).

Tabela 6 - Intercorrências clínicas nas gestações das pacientes com LES

		LES (n=209)
n (%)		
Infecção		57/209 (27,3%)
	Infecção urinária baixa	28/57 (49,1%)
	Pneumonia	9/57 (15,8%)
	Vaginose bacteriana	6/57 (10,5%)
	Infecção vias aéreas superiores	5/57 (8,8%)
	Pielonefrite	3/57 (5,3%)
IST		14/57 (24,6%)
	Herpes	3/14 (21,4%)
	Sífilis	3/14 (21,4%)
	HIV	3/14 (21,4%)
	HPV	2/14 (14,3%)
	Zika	2/14 (14,3%)

Legenda: Lúpus eritematoso sistêmico (LES), infecções sexualmente transmissíveis (IST), *Human immunodeficiency vírus* (HIV), *Human papilloma vírus* (HPV).

Nota: Complemento reduzido: valores de complemento menores que o limite inferior da normalidade. Os dados categóricos foram expressos pela frequência e percentual.

Fonte: A autora, 2020.

### 6.1.5 Intercorrências obstétricas na gestação de pacientes com LES

Neste estudo identificamos 73/209 (35%) partos prematuros dos quais 33/73 (45,2%) evoluíram de forma espontânea, 16/73 (22%), foram induzidos, 12/73 (16,4%) foram cesarianas de urgência e 12/73 (16,4%) foram cesarianas eletivas. Entre os 73 partos prematuros, 6/73 (8,2%) ocorreram abaixo de 28 semanas e classificados como prematuridade extrema. Entre esses 6 partos ocorridos com prematuridade extrema, houve somente 1 sobrevivente e 5 casos de óbitos neonatais. Em 3/6 (50%) desses partos a causa foi RPMO (tabela 7).

Entre as 209 gestações avaliadas, 60/209 (28,7%) apresentaram RPMO, das quais 33/209 (15,8%) foram a termo, 27/209 (12,9%) foram pré-termo sendo 3/60 (5%) abaixo de 28 semanas. Dentre esses 3 casos abaixo de 28 semanas, 2 evoluíram com óbito neonatal portanto com apenas 1 sobrevivente. Dessa forma, das 60 pacientes com diagnóstico de RPMO, 45% evoluíram com parto pré-termo sendo a RPMO responsável por 37% dos

partos prematuros nas gestações avaliadas.

#### 6.1.6 Desfechos gestacionais da população com LES

Entre os partos das 209 gestações avaliadas, 53/209 (25,4%) foram induzidos, 95/209 (45,5%) foram espontâneos, dos quais 87/209 (41,6%) resultaram em partos vaginais e 122/209 (58,4%) terminaram em cesarianas. Entre as cesarianas, 76/122 (62,3%) foram de urgência e 46/122 (37,7%) foram eletivas. Entre as 209 gestações avaliadas, 136/209 (65%) tiveram puerpério fisiológico e 73/209 (35%) tiveram intercorrências no puerpério sendo 23/73 (31,5%) por infecção isolada, 19/73 (26%) por atividade da doença isolada e 24/73 (32,9%) por causas diversas não associadas a infecção ou atividade de doença. De forma associada, 6 (8,2%) pacientes tiveram infecção e atividade de doença e 1 (1,4%) teve hipotonia uterina e atividade de doença. Após o parto 49/209 (23,5%) dos recém-nascidos foram encaminhados para a UTI neonatal. Além disso, a análise do período detectou 12 casos de natimortos que foram excluídos do estudo e 5 neomortos cujas causas foram associadas à prematuridade extrema, 1 com 23 semanas após trabalho de parto prematuro cuja mãe evoluiu com atividade de doença grave no puerpério, 2 com partos prematuros com 24 semanas após RPMO com 23 semanas, 1 com 26 semanas após trabalho de parto prematuro e outro com 26 semanas após pré-eclâmpsia que evoluiu com descolamento prematuro de placenta (tabela 7).

Tabela 7 - Intercorrências obstétricas e desfechos gestacionais nas pacientes com LES

	LES (n=209)
Intercorrência/desfecho-n (%)	
Partos prematuros	73/209 (35%)
RPMO	60/209 (28,7%)
RPPMO	27/209 (12,9%)
Partos induzidos	53/209 (25,4%)
Partos espontâneos	95/209 (45,5%)
Partos vaginais	87/209 (41,6%)
Cesarianas	122/209 (58,4%)
Puerpério fisiológico	136/209 (65%)
Puerpério patológico	73/209 (35%)
Infecção	23/73 (31,5%)
Atividade da doença	19/73 (26%)
Infecção + atividade	6/73 (8,2%)
Hipotonia uterina + atividade	1/73 (1,4%)
Causas diversas	24/73 (32,9%)
RN na UTI	49/209 (23,5%)

Legenda: Lúpus eritematoso sistêmico (LES), rotura prematura de membranas ovulares (RPMO), rotura prematura de membranas ovulares pré-termo (RPPMO), recém-nascido (RN), unidade de terapia intensiva (UTI).

Nota: Os dados categóricos foram expressos pela frequência e percentual.

Fonte: A autora, 2020.

## 6.2 Pacientes com LES que evoluíram com RPMO

### 6.2.1 Características sociodemográficas das pacientes com LES e RPMO

A idade das 56 pacientes que evoluíram com RPMO e que tiveram as 60 gestações avaliadas variou entre 16 e 40 anos de idade com média de  $27 \pm 5,7$  anos. Entre as 56 pacientes, 4 tiveram 2 gestações que evoluíram também com RPMO totalizando as 60 pacientes (tabela 8).

Entre as 56 pacientes que evoluíram com RPMO, 25/56 (44,6%) eram brancas e 31/56 (55,4%) eram não brancas ou afro descendentes. Em 41/60 (68,3%) gestações, o pré-natal foi iniciado no 1º trimestre. A mediana de idade gestacional de início do pré-natal foi de 11 (8,5-

16,5). semanas Apenas 8 (13,3%) das gestações foram planejadas e, portanto, 52/60 (86,7%) gestações aconteceram sem uma programação prévia. Nenhuma diferença entre as características sociodemográficas foi estatisticamente significativa nas pacientes que evoluíram com RPMO e naquelas que evoluíram sem RPMO (tabela 8).

Tabela 8 - Características sociodemográficas das gestações de pacientes com LES e RPMO

	RPMO (n=60)	SEM RPMO (n=149)	P valor
Idade no parto			
Média ± DP (anos)	27 ± 5,7	29 ± 6,2	0,06
Idade gestacional do início do Pré-natal			
Mediana (Q1-Q3) (semanas)	11 (8,75-16,5)	12 (9-16)	0,39
Cor da pele – n (%)			
Branca	25/56 (44,6%)	67/134 (50%)	0,60
Não branca	31/56 (55,4%)	67/134 (50%)	
Início do Pré-natal no 1º trimestre - n (%)			
Sim	41/60 (68,3%)	101/149 (67,8%)	0,93
Não	19/60 (31,7%)	48/149 (32,2%)	
Gestações programadas - n (%)			
Sim	8/60 (13,3%)	31/149 (20,8%)	0,29
Não	52/60 (86,7%)	118/149 (79,2%)	

Legenda: Lúpus eritematoso sistêmico (LES), rotura prematura de membranas ovulares (RPMO), desvio padrão (DP).

Nota: Os dados categóricos foram expressos pela frequência e percentual e os dados numéricos pela média ± DP ou mediana e intervalo interquartilício (Q1 - Q3).

Fonte: A autora, 2020.

### 6.2.2 Características clínicas das pacientes com LES e RPMO

A média de idade ( $\pm$ DP) no diagnóstico do LES na população que evoluiu com RPMO foi de  $20,5 \pm 6,3$  anos, sendo 4 anos a idade mais precoce e 34 anos a mais tardia. O que não foi diferente da população que evoluiu sem RPMO ( $20,5 \pm 6,3$  versus  $20,3 \pm 6,8$  respectivamente,  $p=0,65$ ). As pacientes que evoluíram com RPMO tinham menos tempo de doença do que as pacientes que não tiveram RPMO o que foi estatisticamente significativo com medianas de 5 (2-9) versus 8 (4-12) anos respectivamente,  $p=0,009$ . Com relação ao tempo de remissão do LES, a mediana foi a mesma, de 6 (0-24) meses, na população geral e na divisão

entre as gestações que evoluíram com RPMO e sem RPMO. No grupo que teve RPMO em 6/60 (10%) gestações, a concepção aconteceu com um período de remissão clínica menor do que 6 meses, em 38/60 (63,3%) gestações a doença estava em remissão clínica há 6 meses ou mais. Em 16/60 (26,7%) das gestações avaliadas, a doença estava em atividade no momento da concepção. Não houve diferença estatisticamente significativa entre o tempo de remissão clínica nos grupos com e sem RPMO ( $p=0,87$ ) (tabela 9).

Com relação ao SDI, 43/60 (71,7%) gestações que evoluíram com RPMO tiveram escore 0 e 17/60 (28,3%) gestações com RPMO tiveram escore  $\geq 1$ . Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos com e sem RPMO ( $p=0,65$ ) (tabela 9).

Com relação atividade do LES avaliada através do SLEPDAI, 26/60 (43,3%) das gestações com RPMO, tinham SLEPDAI 0, ou seja, estavam em remissão no início do pré-natal e 34/60 (56,7%) pacientes tinham SLEPDAI maior que 0 e estavam, portanto, em atividade de doença no início do acompanhamento pré-natal. Em 22/60 (36,7%) gestações o pré-natal foi iniciado em remissão da doença e assim permaneceu ao longo do acompanhamento até o final da gestação. No início do pré-natal 42/60 (70%) das gestações que tiveram a RPMO como desfecho apresentaram atividade leve ou ausente e 11/60 (18,3%) apresentaram atividade grave (tabela 10).

Entre as gestações sem RPMO, 64/149 (43%) tinham 0 de pontuação de SLEPDAI e, portanto, estavam em remissão no início do pré-natal e 85/149 (57%) tinham índice maior que 0 no início do pré-natal e, portanto, estavam em atividade no início do acompanhamento. Em 50/149 (33,6%) o pré-natal se iniciou com a doença em remissão e assim permaneceram até o final. Entre as gestações sem RPMO, 106/149 (71,1%) iniciaram o pré-natal com atividade leve ou ausente e 25/149 (16,8%) com atividade grave (tabela 10).

No final do pré-natal, 29/60 (48,3%) gestações avaliadas que evoluíram com RPMO tinham SLEPDAI maior que 0, sendo que 4/60 (6,7%) delas estavam em remissão e entraram em atividade no decorrer do acompanhamento pré-natal. Por outro lado, 9/60 (15%) iniciaram o pré-natal em atividade e no final já estavam em remissão. Fazendo a mesma análise no final do pré-natal com o grupo sem RPMO, 92/149 (61,7%) tinham SLEPDAI maior que 0, 14/149 (9,4%) estavam em remissão e entraram em atividade no decorrer da gestação e 11/149 (7,4%) iniciaram o acompanhamento em atividade e no final estavam em remissão.

No final da gestação, 29/60 (48,3%) contra 92/149 (61,8%) das gestações com e sem RPMO respectivamente, estavam em atividade do LES sendo um percentual maior de atividade grave de doença 34/149 (22,8%) entre o grupo sem RPMO em relação ao grupo que teve RPMO 9/60 (15%) como desfecho. Em ambas situações, não houve significância estatística

para as diferenças encontradas nos cortes moderado/grave e grave comparativamente em relação atividade leve ou ausente (tabela 10).

Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos com e sem RPMO no que se refere reativação ou remissão do LES durante a gestação (tabela 10).

No início do pré-natal 21/60 (35%) tinham AC anti DNA e 13/60 (21,7%) tinham níveis baixos de complemento sérico. Já no final do pré-natal, 13/60 (21,7%) tinham anti DNA reativo e, também 13/60 (21,7%) tinham complemento baixo. Comparando os grupos, as gestações que evoluíram sem RPMO tiveram um percentual mais elevado de AC anti DNA tanto no início quanto no final do acompanhamento pré-natal, cuja diferença não teve significância estatística. No início 35% versus 42,3%  $p=0,41$  e no final 21,7% versus 33,6%  $p=0,12$  (tabela 10).

Na população de pacientes que evoluíram com RPMO, 56/60 (93,3%) tinham acometimento articular, 49/60 (81,7%) tinham acometimento cutâneo-mucoso e 36/60 (60%) tinham acometimento hematológico. Ainda dentro dessa análise, 20/60 (33,3%) tinham história de nefrite, sendo 15/60 (25%) classes III/IV e 5/60 (8,3) classes II/V. Dentro do grupo de nefrites o percentual ficou com 15/20 (75%) com classes III/IV e 5/20 (25%) com classes II/V. Em 13/60 (21,7%) pacientes havia acometimento neurológico e 29/60 (48,3%) pacientes tinham serosite, além de 6/60 (10%) com SAF associada (figura 2). Em relação ao perfil clínico, apenas a serosite foi mais relacionada de forma estatisticamente significativa com a RPMO (48,3% versus 30,2%  $p=0,02$ ) (tabela 11). Após regressão logística, na análise multivariada, a história de serosite aumentou em mais de 2 vezes a chance de RPMO entre as gestantes com LES (tabela 17).

Com relação ao perfil imunológico, 58/60 (96,7%) gestações havia o relato de FAN positivo, 23/60 (38,3%) tinham AC anti-Ro e 21/60 (35%) tinham AC anti DNA. Em 15/60 (25%) gestações havia relato de complemento consumido, 17/60 (28,3%) tinham AC anti-Sm e 18/60 (30%) tinham AC anti RNP. Ainda no estudo do perfil imunológico, 12/60 (20%) gestações tinham LAC, 5/60 (8,3%) tinham AC anti-La e 4/60 (6,7%) tinham AC anticardiolipina. No perfil imunológico, somente o AC anti RNP foi mais prevalente entre as gestações que evoluíram com RPMO (30% versus 14,8%  $p=0,01$ ) (tabela 12). Também na análise multivariada, a presença do AC anti RNP aumentou em cerca de 3 vezes a chance de RPMO entre as gestantes com LES (tabela 17).

Tabela 9 - Características evolutivas das gestações em pacientes com LES e RPMO

	RPMO (n=60)	SEM RPMO (n=149)	P valor
Idade do diagnóstico de LES			
(média $\pm$ DP) (anos)	20,5 $\pm$ 6,3	20,3 $\pm$ 6,8	0,65
Tempo de duração do LES			
Mediana (Q1-Q3) (meses)	5 (2-9)	8 (4-12)	0,009
Tempo de remissão do LES			
Mediana (Q1-Q3) (meses)	6 (0-24)	6 (0-24)	0,89
SDI - n (%)			
0	43/60 (71,7%)	113/149 (75,8%)	0,65
$\geq 1$	17/60 (28,3%)	36/149 (24,2%)	

Legenda: Lúpus eritematoso sistêmico (LES), rotura prematura de membranas ovulares (RPMO), SLICC/ACR Damage Index (SDI), desvio padrão (DP).

Nota: Os dados categóricos foram expressos pela frequência e percentual. e os dados numéricos pela média  $\pm$  DP ou mediana e intervalo interquartilício (Q1 - Q3).

Fonte: A autora, 2020.

Tabela 10 - Características clínicas evolutivas de acordo com SLEPDAI e exames laboratoriais das gestações de pacientes com LES e RPMO

	RPMO (n=60)	SEM RPMO (n=149)	P valor
Atividade Início (SLEPDAI) - n (%)			
Não	26/60 (43,3%)	64/149 (43%)	0,91
Sim	34/60 (56,7%)	85/149 (57%)	
Atividade Final (SLEPDAI) - n (%)			
Não	31/60 (51,7%)	57/149 (38,2%)	0,1
Sim	29/60 (48,3%)	92/149 (61,8%)	
SLEPDAI (início)- n (%)			
≥ 3	19/60 (31,7%)	46/149 (30,9%)	0,95
≥ 6	11/60 (18,3%)	25/149 (16,8%)	0,96
SLEPDAI (final)- n (%)			
≥ 3	16/60 (26,7%)	55/149 (36,9%)	0,21
≥ 6	9/60 (15%)	34/149 (22,8%)	0,23
Complemento consumido (início)- n (%)			
Sim	13/60 (21,7%)	37/149 (24,8%)	0,75
Não	47/60 (78,3%)	112/149 (75,2%)	
Complemento consumido (final)- n (%)			
Sim	13/60 (21,7%)	42/149 (28,2%)	0,42
Não	47/60 (78,3%)	107/149 (71,8%)	
AC Anti DNA (início)- n (%)			
Reativo	21/60 (35%)	63/149 (42,3%)	0,41
Não reativo	39/60 (65%)	86/149 (57,7%)	
AC Anti DNA (final)- n (%)			
Reativo	13/60 (21,7%)	50/149 (33,6%)	0,12
Não reativo	47/60 (78,3%)	99/149 (66,4%)	

Legenda: Lúpus eritematoso sistêmico (LES), rotura prematura de membranas ovulares (RPMO), SLICC/ACR Damage Index (SDI), Systemic Lupus Erythematosus Pregnancy Disease Activity Index (SLEPDAI), anticorpo anti ácido desoxirriboneocléico (AC anti DNA).

Nota: Moderado/grave (≥3), grave (≥6). Complemento consumido: valores de complemento menores que o limite inferior da normalidade. Os dados categóricos foram expressos pela frequência e percentual.

Fonte: A autora, 2020.



Tabela 11 - Características clínicas e evolutivas das gestações com LES e RPMO

	RPMO (n=60)	SEM RPMO (n=149)	P valor
Manifestação – n- (%)			
Articular	56/60 (93,3%)	135/149 (90,6%)	0,71
Cutâneo-mucosa	49/60 (81,7%)	136/149 (91,3%)	0,08
Hematológica	36/60 (60%)	85/149 (57%)	0,81
Nefrite	20/60 (33,3%)	64/149 (42,9%)	0,25
Nefrite classe III/IV	15/60 (25%)	54/149 (36,5%)	0,16
Nefrite classe II/V	5/60 (8,3%)	10/149 (6,7%)	0,90
Neurológica	13/60 (21,7%)	28/149 (18,8%)	0,77
Serosite	29/60 (48,3%)	45/149 (30,2%)	0,02
SAF	6/60 (10%)	15/149(10%)	0,92

Legenda: Lúpus eritematoso sistêmico (LES), rotura prematura de membranas ovulares (RPMO), síndrome antifosfolípideo (SAF).

Nota: Os dados categóricos foram expressos pela frequência e percentual.

Fonte: A autora, 2020.

Figura 5 - Principais manifestações clínicas das pacientes com LES divididas entre RPMO e SEM RPMO

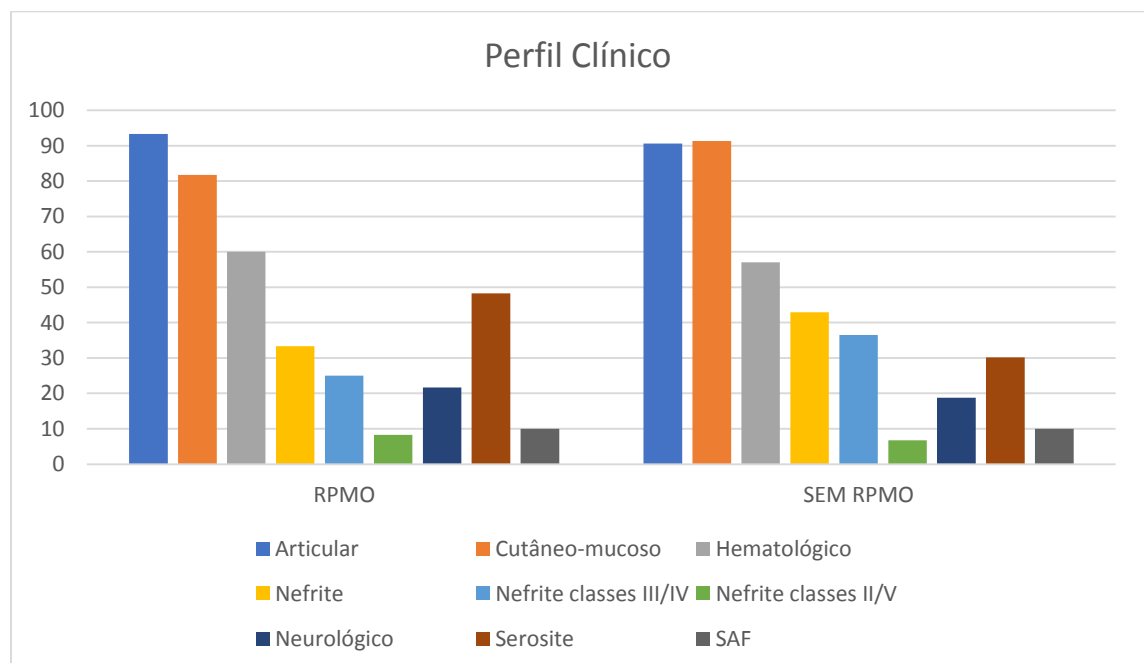


Tabela 12 - Perfil imunológico das gestações de pacientes com LES e RPMO

	RPMO (n=60)	SEM RPMO (n=149)	P valor
Perfil imunológico – n (%)			
FAN	58/60 (96,7%)	147/149 (98,7%)	0,69
AC Anti-Ro	23/60 (38,3%)	69/149 (46,3)	0,36
AC Anti DNA	21/60 (35%)	63/149 (42,3%)	0,41
Complemento consumido	15/60 (25%)	50/149 (33,6%)	0,29
AC Anti-Sm	17/60 (28,3%)	36/149 (24,1%)	0,67
AC Anti RNP	18/60 (30%)	22/149 (14,8%)	0,01
LAC	12/60 (20%)	23/149 (15,4%)	0,55
AC Anti-La	5/60 (8,3%)	13/149 (8,7%)	1
ACL	4/60 (6,7%)	8/149 (5,4%)	0,97

Legenda: Lúpus eritematoso sistêmico (LES), rotura prematura de membranas ovulares (RPMO), anticorpo anti ácido desoxirribunucleico (AC anti DNA). anticorpo anti ribonucleoproteína AC anti RNP, Lúpus anticoagulante LAC, anticorpo anticardiolipina (ACL).

Nota: Complemento reduzido: valores de complemento menores que o limite inferior da normalidade  
Os dados categóricos foram expressos pela frequência e percentual.

Fonte: A autora, 2020.

### 6.2.3 Medicações utilizadas pelas pacientes com LES e RPMO

Entre as gestantes com RPMO, 57/60 (95%) usaram hidroxicloroquina no início do pré-natal e 59/60 (98,3%) estavam em uso dessa medicação no final do acompanhamento e não houve associação do uso deste agente no início ou final da gestação com a ocorrência de RPMO. Com relação à prednisona, 40/60 (66,6%) estavam em uso no início do pré-natal e 39/60 (65%) estavam em uso no final e este medicamento não foi associado à RPMO (tabela 13). Com relação à azatioprina, 29/60 (48,3%) pacientes usaram a medicação no início e 31/60 (51,7%) usaram a medicação no final da gestação. No início do acompanhamento 40/60 (66,7%) das pacientes estavam em uso de AAS, número que subiu para 54/60 (90%) no final do pré-natal. Dentre as pacientes que evoluíram com RPMO, 3/60 (5%) foram submetidas à pulsoterapia durante o acompanhamento pré-natal. Em relação ao uso de medicamentos para o tratamento do LES durante a gestação, o grupo de pacientes que evoluiu com RPMO utilizou mais frequentemente a azatioprina no início da gestação do que o grupo que evoluiu sem RPMO (48,3% versus 32,9%,  $p=0,04$  - tabela 13).

Tabela 13 - Ocorrência de RPMO em pacientes com LES em razão dos medicamentos usados durante a gestação

	RPMO (n=60)	SEM RPMO (n=149)	P valor
Hidroxicloroquina - n (%)			
Início	57/60 (95%)	138/149 (92,6%)	0,75
Final	59/60 (98,8%)	146/149 (98%)	1
Azatioprina - n (%)			
Início	29/60 (48,3%)	49/149 (32,9%)	0,04
Final	31/60 (51,7%)	61/149 (41%)	0,17
Prednisona - n (%)			
Início	40/60 (66,6%)	87/149 (58,4%)	0,34
Final	39/60 (65%)	89/149 (59,3%)	0,58
AAS - n (%)			
Início	40/60 (66,7%)	86/149 (57,7%)	0,29
Final	54/60 (90%)	127/149 (85,3%)	0,48
Pulsoterapia com MP – (%)	3 (5%)	11 (7,4%)	0,63

Legenda: Lúpus eritematoso sistêmico (LES), rotura prematura de membranas ovulares (RPMO), Ácido acetilsalicílico (AAS), metilprednisolona (MP).

Nota: Complemento reduzido: valores de complemento menores que o limite inferior da normalidade. Os dados categóricos foram expressos pela frequência e percentual.

Fonte: A autora, 2020.

#### 6.2.4 Intercorrências clínicas na gestação das pacientes com LES e RPMO

Houve relato de infecção em 25/60 (41,7%) gestações analisadas que evoluíram para RPMO e, em algumas pacientes, também foi registrado mais de 1 episódio de infecção na mesma gestação. O grupo que evoluiu com RPMO apresentou mais infecção do que o grupo sem RPMO, (41,7% versus 21,5%  $p=0,005$ ). Após regressão logística, na análise multivariada, a presença de infecção na gravidez aumentou mais de 3 vezes o risco de RPMO entre as gestantes com LES (tabela 17). Dentre as infecções registradas há 12/60 (20%) registros de infecção urinária baixa, 7/60 (11,7 %) relatos de pneumonia, 3/60 (5 %) relatos de vaginose bacteriana e 3/60 (5 %) relatos de infecção das vias aéreas superiores além de 1/60 (1,7 %) relato de pielonefrite. Também foram registrados 6/60 (10%) casos de IST (infecções sexualmente transmissíveis) entre eles: herpes (1 caso), sífilis (1 caso), HIV (2 casos). Dentro do grupo de infecções a infecção urinária baixa representou

praticamente metade dos casos com 12/25 (48%) de prevalência entre as pacientes que evoluíram com RPMO sendo praticamente igual a prevalência entre o grupo sem RPMO 16/32 (50%). Entre as outras infecções diagnosticadas nas gestações, apesar de haver uma maior prevalência de cada uma delas no grupo com RPMO (Pneumonia 28% versus 6,2%  $p=0,06$ , vaginose bacteriana 12% versus 9,3%  $p=0,9$  infecção de vias aéreas superiores, 12% versus 6,2%  $p= 0,77$  ) não houve significância estatística entre os grupos quando comparados. Entre as infecções mais prevalentes no grupo sem RPMO, também não houve significância estatística quando comparado com o grupo com RPMO (pielonefrite 6,2% versus 4%  $p=0,82$  e infecção sexualmente transmissível 25% versus 24%  $p=0,82$ ) Apenas o grupo que evoluiu com RPMO apresentou infecção pelo HPV (2 casos) e apenas o grupo sem RPMO apresentou infecção pelo vírus da zika (2 casos). (tabela 14)

Tabela 14 - Intercorrências clínicas nas gestações de pacientes com LES e RPMO

	RPMO (n=60)	SEM RPMO (n=149)	P valor
n (%)			
Infecção	25/60 (41,7%)	32/149 (21,5%)	0,005
Infecção urinária baixa	12/25 (48%)	16/32 (50%)	0,90
Pneumonia	7/25 (28%)	2/32 (6,2%)	0,06
Vaginose bacteriana	3/25 (12%)	3/32 (9,3%)	0,90
Infecção vias aéreas superiores	3/25 (12%)	2/32 (6,2%)	0,77
Pielonefrite	1/25 (4%)	2/32 (6,2%)	0,82
IST	6/25 (24%)	8/32 (25%)	0,82
Herpes	1/6(16,7%)	2/8 (25%)	
Sífilis	1/6 (16,7%)	3/8 (37,5%)	
HIV	2/6 (33,3%)	1/8 (12,5%)	
HPV	2/6 (33,3%)	-	
Zika	-	2/12 (16,7%)	

Legenda: Lúpus eritematoso sistêmico (LES), rotura prematura de membranas ovulares (RPMO), Infecções sexualmente transmissíveis (IST), *Human immunodeficiency vírus* (HIV), *Human papilloma vírus* (HPV).

Nota: Complemento reduzido: valores de complemento menores que o limite inferior da normalidade Os dados categóricos foram expressos pela frequência e percentual.

Fonte: A autora, 2020.

### 6.2.5 Intercorrências obstétricas na gestação de pacientes com LES e RPMO

Em 60 (28,7%) gestações, do total das 209 estudadas, houve o diagnóstico de RPMO sendo 27/60 (45%) RPPMO e 33/60 (55%) RPMO a termo. Entre as 27 gestações com RPPMO, apenas 2/60 (3,3%) terminaram antes da viabilidade, ou seja, antes de 24 semanas. No total de pacientes com RPMO 27/60 (45%) evoluíram com partos prematuros sendo 13/27 (48,1%) com evolução espontânea e 14/27 (51,9%) trabalhos de parto antecipados por indução. Entre os prematuros com RPMO, 3/60 (5%) nasceram entre 24 e 28 semanas sendo considerados prematuros extremos e, desses, apenas 1 sobreviveu. A RPMO foi responsável por 37% dos partos prematuros do total de gestações avaliadas. (tabela 15)

### 6.2.6 Desfechos gestacionais nas pacientes com LES e RPMO

Ao avaliar o total de partos das 60 gestações que evoluíram com RPMO, houve registro de 24/60 (40%) partos induzidos e 36/60 (60%) partos espontâneos. Entre esses 60 partos, 31/60 (51,7%) foram partos vaginais e 29/60 (48,3%) terminaram em cesarianas, sendo que em 10/29 (34,5%) gestações, os trabalhos de parto foram inicialmente induzidos. Não houve nenhuma cesariana eletiva. Entre as 60 gestações com RPMO avaliadas, 35/60 (58,3%) tiveram puerpério fisiológico e 25/60 (41,7%) tiveram intercorrências no puerpério sendo 13/25 (52%) por infecção isolada, 6/25 (24%) por atividade da doença isolada, 1/25 (4%) por infecção e atividade de doença e 5/25 (20%) por causas diversas. Entre essas causas, 2 casos de hemorragia intraparto e 2 casos de hemorragia puerperal. Após o parto 16/60 (26,7%) recém-nascidos foram encaminhados para a UTI neonatal. Entre os 5 neomortos, cujas causas do óbito foram todas associadas à prematuridade extrema, 2 casos foram antecedidos por RPMO com parto prematuro com 24 semanas após RPMO com 23 semanas. Entre os desfechos gestacionais, as gestações que evoluíram com RPMO tiveram de forma estatisticamente significativas mais partos induzidos (40% versus 19,5%  $p=0,003$ ), partos espontâneos (60% versus 39,6%  $p=0,01$ ) e infecção no puerpério (52% versus 20,8%  $p=0,01$ ). (tabela 15)

Tabela 15 - Intercorrências obstétricas e desfechos gestacionais nas pacientes com LES e RPMO

	RPMO (n=60)	SEM RPMO (n=149)	P valor
n (%)			
Partos prematuros	27/60 (45%)	46/149 (30,9%)	0,07
Partos induzidos	24/60 (40%)	29/149 (19,5%)	0,003
Partos espontâneos	36/60 (60%)	59/149 (39,6%)	0,01
Partos vaginais	31/60 (51,7%)	56/149 (37,6%)	0,08
Cesarianas	29/60 (48,3%)	93/149 (62,4%)	0,08
Puerpério patológico	25/60 (41,7%)	48/149 (32,2%)	0,25
Infecção	13/25 (52%)	10/48 (20,8%)	0,01
Atividade da doença	6/25 (24%)	13/48 (27%)	0,99
Infecção + atividade	1/25 (4%)	5/48 (10,4%)	0,61
Causas diversas	5/25 (20%)	17/48(35,4%)	0,27
RN na UTI	16/60 (26,7%)	33/149 (22,2%)	0,6

Legenda: Lúpus eritematoso sistêmico (LES), rotura prematura de membranas ovulares (RPMO), Recém-nascidos (RN), unidade de terapia intensiva (UTI).

Nota: Complemento reduzido: valores de complemento menores que o limite inferior da normalidade. Os dados categóricos foram expressos pela frequência e percentual.

Fonte: A autora, 2020.

### 6.2.7 Análise de gestações com RPPMO

Quando analisamos apenas o grupo de RPPMO, composto de 27 gestações, também não foi encontrada significância estatística em relação ao escore de SLEPDAI tanto no início quanto no final do acompanhamento pré-natal quando feita a comparação entre atividade leve ou ausente, com as categorias moderada/grave e grave. (tabela 16)

Da mesma forma que no grupo total de RPMO, não houve diferença estatisticamente significativa tanto no início quanto no final da acompanhamento pré-natal entre esse grupo e o grupo sem RPMO em relação a dosagem de AC anti DNA e consumo do complemento. A história de serosite, apesar de estar mais presente no grupo com RPPMO, também não foi estatisticamente significativo (48,1% versus 30,2%,  $p=0,1$ ). (tabela 16)

O resultado relacionado ao AC anti RNP também se mostrou com maior ocorrência e significância estatística no grupo que evoluiu com RPPMO (40,7% versus 14,8%,  $p=0,003$ ). (tabela 16)

Quando as gestações que evoluíram com RPPMO são analisadas, a Azatioprina, tanto no

início (55,6% versus 32,9%,  $p=0,04$ ), quanto no final (66,7% versus 41%,  $p=0,02$ ) do acompanhamento pré-natal foi mais usada de forma estatisticamente significativa nesse grupo. O uso da prednisona no final do acompanhamento pré-natal foi maior no grupo que evoluiu com RPPMO, porém com significância estatística limítrofe (81,5% versus 59,3%,  $p=0,05$ ). Também, somente no final do acompanhamento pré-natal, quando comparadas as categorias de doses  $\leq 5$  mg com as categorias  $\geq 5$  mg e  $\geq 20$  mg houve diferença e significância estatística com maior utilização de doses já acima de 5 mg por dia no grupo que evoluiu com RPPMO (81,5% versus 53,7 %,  $p=0,02$ ). O mesmo ocorreu com doses  $\geq 20$  mg por dia, porém com significância estatística limítrofe (29,6% versus 16,1%,  $p=0,05$ ). (tabela 16)

Na análise do grupo com RPPMO, apesar da ocorrência maior de infecção, o resultado foi limítrofe em relação à significância estatística (40,7% versus 21,5%,  $p=0,05$ ). (tabela 16)

Após regressão logística, na análise multivariada, o AC anti RNP aumentou em mais de 3 vezes a chance de RPPMO nas gestantes com LES. Da mesma forma, o uso de Azatioprina no final da gestação, apresentou risco relativo de mais 2 vezes para RPPMO. (tabela 18)

Tabela 16 - Variáveis analisadas segundo extração de RPPMO

	RPPMO (n=27)	SEM RPMO (n=149)	P valor
SLEPDAI (início) – n (%)			
≥ 3	11/27 (40,7%)	46/149 (30,9%)	0,39
≥ 6	6/27 (22,2%)	25/149 (16,8%)	0,55
SLEPDAI (Final)– n (%)			
≥ 3	8/27 (29,6%)	55/149 (36,9%)	0,89
≥ 6	5/27 (18,5%)	34/149 (22,8%)	0,98
Complemento consumido (Início) – n (%)			
Não	18/27 (66,7%)	112/149 (75,2%)	0,49
Sim	9/27 (33,3%)	37/149 (24,8%)	
Complemento consumido (Final) – n (%)			
Não	19/27 (70,4%)	107/149 (71,8%)	0,93
Sim	8/27 (29,6%)	42/149 (28,2%)	
AC Anti DNA (Início) – n (%)			
Não Reativo	18/27 (66,7%)	86/149 (57,7%)	0,51
Reativo	9/27 (33,3%)	63/149 (42,3%)	
AC Anti DNA (Final) – n (%)			
Não Reativo	20/27 (74%)	99/149 (66,4%)	0,57
Reativo	7/27 (26%)	50/149 (33,6%)	
Serosite – n (%)			
	13/27 (48,1%)	45/149 (30,2%)	0,1
AC Anti RNP– n (%)			
	11/27 (40,7%)	22/149 (14,8%)	0,003
Azatioprina – n (%)			
Início	15/27 (55,6%)	49/149 (32,9%)	0,04
Final	18/27 (66,7%)	61/149 (41%)	0,02
Prednisona – n (%)			
Início	21/27 (77,8%)	87/149 (58,4%)	0,09
Final	22/27 (81,5%)	89/149 (59,3%)	0,05
Prednisona (mg) (início)– n (%)			
≥ 5	21/27 (77,8%)	80/149 (53,7%)	0,08
≥ 20	6/27(22,2%)	25/149 (16,8%)	0,38
Prednisona (mg) (final)– n (%)			
≥ 5	22/27 (81,5%)	80/149 (53,7%)	0,02
≥ 20	8/27 (29,6%)	24/149 (16,1%)	0,05
Infecção– n (%)			
	11/27 (40,7%)	32/149 (21,5%)	0,05

Legenda: Lúpus eritematoso sistêmico (LES), rotura prematura de membranas ovulares (RPMO), rotura prematura pré-termo de membranas ovulares (RPPMO), Systemic Lupus Erythematosus Pregnancy Disease Activity Index (SLEPDAI), anticorpo anti ácido desoxirribunucleico (AC anti DNA), anticorpo anti ribonucleoproteína (AC anti RNP).

Nota: Complemento reduzido: valores de complemento menores que o limite inferior da normalidade, moderado/grave ( $\geq 3$ ), grave ( $\geq 6$ ), Os dados categóricos foram expressos pela frequência e percentual.

Fonte: A autora, 2020.



Tabela 17 - Análise multivariada para RPMO em pacientes com LES e variáveis de risco potencial

variáveis associadas	LES		
	RR	IC 95%	P
Serosite	2.59	1.31 – 5.11	0.006
AC anti RNP	3.08	1.39 – 6.78	0.005
Infecção	3.26	1.5 – 6.7	0.001

Legenda: Lúpus eritematoso sistêmico (LES), Risco relativo (RR), intervalo de confiança (IC), anticorpo anti ribonucleoproteína (AC anti RNP).

Fonte: A autora, 2020.

Tabela 18 - Análise multivariada para RPPMO em pacientes com LES e variáveis de risco potencial

variáveis associadas	LES		
	RR	IC 95%	P
AC anti RNP	3.37	1.35 – 8.40	0.009
Azatioprina (final)	2.42	0,99 – 5.91	0.051

Legenda: Lúpus eritematoso sistêmico (LES), Risco relativo (RR), intervalo de confiança (IC), anticorpo anti ribonucleoproteína (AC anti RNP).

Fonte: A autora, 2020.

## 7 DISCUSSÃO

O lúpus é uma doença que acomete mais frequentemente mulheres em idade fértil e por muitos anos a gestação nessas pacientes foi considerada evento de extrema gravidade a ponto de ser contraindicada. Com o passar dos anos, houve uma melhora significativa no diagnóstico e tratamento do lúpus e isso se refletiu diretamente no acompanhamento dessas pacientes trazendo melhores resultados gestacionais com impacto positivo nas taxas de sobrevivência de mães e recém-nascidos. Embora hoje possamos proporcionar uma gestação mais segura para as mulheres que têm lúpus isso não significa que essas pacientes estejam fora do espectro seletivo de gestantes de alto risco. Muito pelo contrário, são gestantes cuja concepção deve ocorrer idealmente durante a remissão da doença para o melhor resultado gestacional.

Dentre os riscos associados à gestação de uma paciente com lúpus, está o risco de parto prematuro que pode ocorrer de forma espontânea ou indicada visando o bem-estar da mãe, visando o bem-estar do feto ou de ambos. O parto prematuro que acontece de forma espontânea tem a RPPMO como causa principal e na gestante com lúpus isso não é diferente. O que torna a gestante com lúpus diferente é que tanto a RPMO quanto a RPPMO podem ser mais frequentes do que na população geral (Simard et al. 2019, Wu et al. 2018). No contexto da RPMO, poucos estudos analisam especificamente a RPPMO e é essa que irá determinar impacto ainda mais adverso sobre a gestação em comparação com rotura que ocorre a termo. As complicações mais comuns incluem infecções e hemorragias maternas. Para o feto os principais riscos são a prematuridade e infecções perinatais que são tão mais graves quanto mais distantes do termo.

No presente estudo encontramos em uma população de pacientes com gestação de alto risco (pacientes com lúpus), as taxas de 28,7% de RPMO e 12,9% de RPPMO. Em estudos realizados com populações semelhantes e com perfil de alto risco no Brasil, a prevalência de RPMO foi mais próxima à encontrada na população geral com 3,7% de RPMO nas gestantes atendidas no HUAP (Andrade et al. 2014).

Um outro estudo publicado em 2016, que teve como fonte dados obtidos do estudo “nascer no Brasil” realizado entre 2011 e 2012, obteve amostras de uma base populacional nacional com 23.447 nascidos vivos. Nessa publicação, a taxa de RPPMO foi de 4,3% (Leal et al. 2016). Um estudo realizado com populações de baixo risco de uma maternidade do Rio de Janeiro em conjunto com pacientes acompanhadas no HUPE com o objetivo de estimar a prevalência de HTLV encontrou taxa de 25% de RPMO entre as pacientes com sorologia

positiva para esse vírus (Barmpas et al. 2019). Também analisando pacientes com LES, um estudo realizado em 2005 no HUPE, encontrou 27% de RPMO (Klumb et al. 2005).

Na revisão da literatura, não encontramos nenhum estudo que tivesse como objetivo principal o estudo da RPMO em pacientes com lúpus. Dessa forma, todos os dados que temos em relação a essa intercorrência nesse grupo de gestantes foram de trabalhos com outros objetivos, mas que acabaram avaliando essa complicação no decorrer de seus levantamentos. Johnson et al. foi uma das primeiras a relatar um aumento nas taxas de RPMO entre as pacientes com lúpus em um estudo feito com o objetivo de estudar a prematuridade. Essa autora encontrou um percentual de 35% de RPMO e 39% de PPRM entre as gestações por ela estudadas (Johnson et al. 1995). Em seguida, Lima também em 1995 ao analisar desfechos gestacionais em pacientes com lúpus encontrou um pequeno percentual de 11% (Lima et al. 1995). Em seguida mais dois grupos de pesquisadores um estudando prematuridade e outro estudando desfechos gestacionais encontrou também percentuais pouco expressivos de 7,5% e 6,8% (Carmona, 1999, Clark, 2003). Em 2005, Chakravarty et al. encontraram 17,5% de RPPMO em um estudo para avaliar fatores preditores de pré-eclâmpsia e prematuridade em pacientes com LES e encontraram associação da RPPMO com o uso da prednisona (Chakravarty et al. 2005). No mesmo ano, Rahman et al., estudando acometimento renal nas gestantes com LES encontraram 5% de RPMO (Rahman et al. 2005). Ao estudar o resultado gestacional de mulheres com lúpus avaliando anticorpos anti prolactina em 2007, Leños-Miranda encontrou em percentual de 15% de RPPMO, bem parecido com Borella em 2014 que encontrou 20% de RPMO, sendo 8% RPMO e 12% RPPMO, e este último encontrou associação da RPMO com atividade de doença avaliados com o escore ECLAM nos 6 meses que antecederam a concepção (Borella et al. 2014, Leños-Miranda et al. 2007). Nesse mesmo ano outro estudo que também avaliou o papel da hiperprolactinemia na atividade do LES, comparando grupos que usaram ou não a bromocriptina, encontrou RPMO apenas no grupo que não usou essa medicação com um percentual de 15% (Jara et al. 2007). Outro estudo que avaliou o resultado gestacional em pacientes com nefrite lúpica em 2015, Koh et al. encontraram índices parecidos de 18% com os últimos autores citados (Koh et al. 2015). Em 2016, Clowse & Grotegut encontraram RPMO em 4,6% das gestações em pacientes com LES estudadas nos Estados Unidos (Clowse & Grotegut, 2016). Recentemente, Eudy et al. relataram 5% de RPPMO ao estudar as razões para cesariana e partos indicados em gestações de pacientes com lúpus (Eudy et al. 2017). Com relação à rotura que acontece antes de 37 semanas, cuja ocorrência estabelece um prognóstico ainda pior para o feto e pode comprometer o bem-estar materno, encontramos uma taxa de 12,9% entre as 209 gestações avaliadas.

Contextualizando a frequência encontrada de RPPMO neste estudo à descrita para a população geral, observamos percentuais 4 vezes acima dos encontrados na população dos Estados Unidos e 3 vezes acima dos relatados em gestantes brasileiras (Leal et al. 2016, Waters & Mercer, 2011). Ao compararmos a ocorrência de RPMO encontrada neste estudo à descrita para pacientes com LES, observamos percentuais mais altos que os descritos pela maioria dos autores (variação de 2,7% a 35%) ainda que a identificação de RPMO não tenha sido objetivo principal dos estudos.

A ocorrência da RPPMO traz repercussões ainda mais negativas para a gestação, e em revisão da literatura encontramos apenas 13 estudos que tenham estudado o desenvolvimento de RPPMO em gestantes com LES. À semelhança do descrito para RPMO, a frequência de RPPMO também foi muito variável e neste estudo encontramos percentual superior (12,9%) aos relatados pela maioria dos autores, cuja variação foi de 2,8% a 39%.

A média de idade no parto da população total do estudo, foi 28,3 anos, e não foi diferente dentre as que evoluíram ou não com RPMO. Da mesma forma, não houve diferença significativa na estratificação da cor da pele entre brancas e não brancas ou afro descendentes.

A idade gestacional de início do acompanhamento pré-natal, cuja mediana foi de 12 semanas, também não influenciou a evolução para RPMO nesse subgrupo de gestantes. Este período para início de acompanhamento pode ser interpretado como tardio para a pacientes com lúpus, por ser esta uma gestação de alto risco. Neste contexto, vale a pena ressaltar que apenas 18,7% das gestações analisadas no presente estudo haviam sido planejadas, mas esta variável (planejamento) não teve associação estatisticamente significativa quanto a ocorrência de RPMO.

Quando o tempo de remissão do LES é analisado, a mediana na população geral foi de 6 (0-24) meses, não houve significância estatística na comparação das gestações com RPMO e sem RPMO. Na análise de tempo de remissão, os valores também foram semelhantes com um percentual majoritário de pacientes engravidando em remissão do LES (71,3%) mesmo já tendo sido constatado que a maioria não programou a gestação. De forma também positiva, a maioria tinha pelo menos 6 meses de remissão de doença (86,6%), o que é aceito, pela maioria dos estudos, como o período mínimo adequado para melhores resultados gestacionais (Baer et al. 2011, Burkett, 1985, Lateef & Petri, 2013, Meyer, 2004, Rahman et al. 2005, Ruiz- Irastorza & Khamashta, 2011, Stanhope et al. 2012). Um estudo francês de 2019, recomenda que um período de remissão do LES, entre pacientes com história de nefrite, de 12 meses seria o ideal para melhores resultados gestacionais, porém ainda não há consenso acerca da utilização desse intervalo (Normand et al. 2019). Dessa forma, utilizando 6 meses como corte, entre as 149

gestações que iniciaram o pré-natal em remissão pelo score de SLEPDAI, 13,4% apenas tinham menos que 6 meses de remissão e 86,6% tinham pelo menos 6 meses de remissão do LES. Tal informação nos faz pensar que do ponto de vista de resultado gestacional poderíamos esperar os melhores dentro do que se é atualmente recomendado e associado a desfechos positivos. Pacientes que iniciam as gestações em remissão, estáveis e que não interromperam as medicações apresentam poucos episódios de atividade que são geralmente leves e são bem controlados com necessidade de aumento apenas temporário do corticoide (Ruiz-Irastorza & Khamashta, 2011). Existe evidência de que o risco de atividade de doença no período gestacional depende do grau de atividade de doença nos 6-12 meses que antecedem a concepção (Doria et al. 2008). Um controle da doença ruim antes da gestação poderá acarretar resultados gestacionais desfavoráveis (Jesus et al. 2015). Quando o grupo é dividido são encontrados resultados próximos e não significativos de 13,6% no grupo que evoluiu com RPMO e 14,3% no grupo sem RPMO em relação ao tempo de remissão menor que 6 meses no início do pré-natal.

Quando analisamos a remissão, como variável categórica, na população geral, 43% das gestações tinham escore zero de SLEPDAI e 57% tinham escore diferente de zero no início do acompanhamento pré-natal. No total de gestações avaliadas, 68,9% tinham índices compatíveis com remissão ou atividade leve, ou seja, mesmo não sendo gravidezes planejadas, em sua maioria, tiveram o benefício da remissão ou do acometimento leve em seu início. Diversos estudos correlacionam perda fetal com atividade de doença antes da gestação (Andrade et al. 2008, Borella et al. 2014, Clowse et al. 2005). A ausência de atividade ou atividade leve do LES nesse grupo populacional pode também ser explicada pela exclusão de todas as gestações que terminaram em perdas sejam elas embrionárias ou fetais. Dessa forma, partimos da eliminação de possíveis formas mais graves da doença. Tal exclusão se fez necessária para que o estudo de RPMO fosse possível, pois abortos e óbitos intrauterinos não são compatíveis com o estudo da amniorrexe prematura.

Em relação à atividade, categorizando pela gravidade, houve um aumento de 17,2% no início para 20,6% no final do acompanhamento pré-natal, portanto, sem muita diferença do grau de atividade do LES em termos de gravidade entre o início e o final da gestação. Não existe um consenso entre os diversos autores sobre a existência de maior risco para atividade do LES durante a gestação. Entre as gestações que evoluíram com atividade do LES no decorrer da gestação, 50% abriram quadro leve, 22,2% abriram quadro moderado e 22,8% abriram quadro grave de atividade de doença. Por outro lado, também, apenas 9,6% das gestações começaram o pré-natal com algum grau de atividade de doença e terminaram em remissão.

Nesse caso também, atividades leves prevaleceram com 55 % dos casos.

Devido ao emprego de diferentes índices utilizados para classificar graus de atividade do LES, dificuldades em se estabelecer um parâmetro homogêneo de avaliação e composição de uma coorte e por existirem fatores de confundimento no que tange avaliação e atividade da doença na gestação, não existe um consenso na literatura, acerca do aumento ou não de atividade do LES na gestação. Vários estudos têm demonstrado aumento de atividade do LES na gestação (Lima, 1995, Petri et al. 1991, Ruiz-Irastorza et al. 1996, Wong et al. 1991, Zulman et al. 1980), outros mostraram diminuição ou estabilização de atividade do LES na gestação (Carmona et al. 1999, Georgiou et al. 2000, Lockshin et al. 1984, Meehan & Dorsey, 1987, Mintz et al. 1986, Urowitz et al. 1993).

Quando essa população é dividida entre os grupos com desfechos distintos em relação à RPMO, percebe-se que 43,3% das gestações que evoluíram com RPMO tinham escore 0 no início do acompanhamento pré-natal contra 43% do grupo sem RPMO e portanto, sem significância estatística. Nesse mesmo grupo que iniciou o pré-natal em remissão, 36,7% das 60 gestações com RPMO permaneceram em remissão até o final. No lado oposto, 33,6% das 149 gestações sem RPMO que iniciaram o pré-natal em remissão permaneceram em remissão até o final da gestação. Ainda dentro desse grupo que iniciou o pré-natal em remissão 6,7% das 60 gestações com RPMO entraram em atividade versus 9,4% do grupo sem RPMO, o que também não foi significativo.

No lado oposto, avaliando as gestações que estavam em atividade no início do pré-natal, 15% das 60 gestações com RPMO entraram em remissão no final da gestação contra 7,4% das gestações sem RPMO. O dobro do percentual de gestações no grupo que evoluiu com RPMO entrou em remissão ao longo da gestação em relação ao grupo sem RPMO, mesmo assim não foi significativo com  $p=0,15$ .

Na estratificação por categorias divididas em atividade leve ou ausente ( $< 3$ ), moderada ( $\geq 3$  e  $< 6$ ) e grave ( $\geq 6$ ) segundo escore de SLEPDAI, não houve significância estatística entre os grupos com e sem RPMO no início do pré-natal. Ao destacarmos o grupo de gestações com RPPMO, 70,4% tinham escore maior que 0 de SLEPDAI e, portanto, estavam em atividade do LES no início do pré-natal. Em 57% dos casos atividade moderada/grave. No final, 59,2 % tinham atividade do LES pelo escore de SLEPDAI e com 68,7% atividade moderada/grave. Somente 7,4% entraram em atividade no decorrer da gestação e nos dois casos que isso ocorreu houve atividade leve. Não houve diferença em relação ao grupo sem RPMO. Também não houve significância estatística na análise categórica do SLEPDAI quando as categorias moderada/grave e grave foram comparadas no início e no final. Apesar de não ser o esperado

diante de tudo que se tem conhecimento acerca de desfechos gestacionais na população de gestantes com LES, podemos interpretar que as gestantes com atividades mais graves de doença tiveram seus partos indicados em decorrência de complicações maternas ou fetais e com isso não chegaram ao final do pré-natal com a chance de uma evolução espontânea para RPMO.

Neste estudo, não encontramos associação entre a presença de AC anti DNA com a ocorrência de RPMO e é possível que tal resultado tenha sido influenciado pela presença pouco expressiva de pacientes com glomerulonefrite proliferativa ativa (47 pacientes) no início da gestação. Ainda que não tenhamos encontrado estudos que tenham analisado a RPMO como objetivo específico de estudo, alguns que estudaram a presença de AC anti DNA e desfechos gestacionais relataram associação positiva entre este autoanticorpo e prematuridade, que inclui dentre as diversas causas a RPMO (Clowse et al. 2006, Clowse et al. 2011, Cortés-Hernández et al. 2002, Dalal et al. 2019, Ku et al. 2016, Yang et al. 2014).

No presente estudo também não encontramos associação entre níveis séricos reduzidos das proteínas do sistema complemento e RPMO possivelmente devido não só à baixa frequência de pacientes com glomerulonefrite ativa, mas também à elevação fisiológica dessas proteínas durante a gravidez.

As gestações que evoluíram com RPMO tinham maior frequência de serosite ao longo da evolução da doença (48,5% versus 30,2%,  $p=0,02$ ) e na análise multivariada por regressão logística, a história de serosite foi associada a um risco duas vezes maior de ocorrência de RPMO em comparação à ausência de história do acometimento das serosas. Em revisão da literatura e considerando a falta de estudos específicos sobre fatores de risco para a RPMO, o trabalho publicado por Tedeschi et al. também associou serosite a desfechos adversos na gestação incluindo parto prematuro que tem como uma das causas a RPMO.

De forma igual, esse mesmo estudo realizado por Tedeschi et al. não associou manifestações cutâneas ou articulares com desfechos adversos na gestação (Tedeschi et al. 2016).

A pontuação do SDI que define danos cumulativos adquiridos foi semelhante tanto na análise da população geral quanto na análise da separação das gestações que evoluíram com e sem RPMO. O percentual de 74,7% da população com escore 0 mostra uma população com uma possível evolução mais branda do LES o que vem junto com o fato de ser uma população que na média se constitui de mulheres jovens. Pacientes com alto grau de dano irreversível a órgãos têm maior probabilidade de sofrer complicações ou piorar danos prévios durante e após a gravidez (Kleinrouweler et al. 2012). Além disso não houve significância estatística, o que

no estudo dessa população não pareceu influenciar a evolução da gestação para um desfecho de RPMO.

Quando o perfil imunológico foi analisado, 98% das gestações tinham FAN positivo o que já era esperado e 44% tinham anti-Ro positivo, com apenas 2 casos de BAV fetal no período confirmando dados da literatura que relatam que o BAV afeta cerca de 2% dos fetos expostos a anticorpos anti-Ro da mãe (Brucato et al. 2001, Cimaz et al. 2003, Costedoat-Chalumeau et al. 2004, Izmirly et al. 2011). A prevalência de anti-Ro pode variar entre 30-40% e com isso também encontramos valores compatíveis com o relatado na literatura (Borella et al. 2014, Buyon et al. 2015, Lima et al. 1995). No grupo total de gestações foram encontrados 40,2% de anti DNA reativo e 31,1% de complemento baixo no relato histórico do perfil imunológico das gestantes. Na análise separada das gestações que evoluíram com RPMO e sem RPMO, não houve diferença estatística do perfil imunológico entre os grupos com exceção do AC anti RNP que mostrou ter um percentual maior e ser estatisticamente significativo no grupo que teve RPMO como desfecho (30% versus 14,8%,  $p=0,01$ ), e também no grupo que teve RPPMO como desfecho (40,7% versus 14,8%,  $p=0,003$ ), porém com percentual de positividade de apenas 19,2% no total de gestações avaliadas. Na análise multivariada, após regressão logística, nos dois grupos a presença do AC anti RNP aumentou em torno de 3 vezes a chance de rotura de membranas. Um estudo japonês encontrou percentual de 48% de AC anti RNP nas gestantes com LES e baixa positividade entre as pacientes com acometimento renal o que já havia sido relatado em 1991 por outro estudo. De forma contrária, um estudo de 2003 encontrou maior positividade de AC anti RNP entre as pacientes com acometimento renal. (Alba et al. 2003, Reichlin & Van Venrooij, 1991). Apenas 16/84 (19%) das pacientes com nefrite tinham AC anti RNP positivo nesse estudo. Não há outro relato na literatura que faça associação de RPMO com positividade para o AC anti RNP.

Na análise das medicações usadas durante o pré-natal, em 93,3% das gestações havia registro do uso de Hidroxicloroquina no início do pré-natal por parte das pacientes, esse percentual já considerado alto foi ainda maior quando seu uso foi avaliado no final da gestação com 98% do uso alcançado por essas gestantes. Em 2001, um trabalho realizado também no HUPE com população de grávidas com LES, já havia concluído que o uso da Hidroxicloroquina e a sua não interrupção durante o acompanhamento pré-natal traria muitos benefícios em termos de resultados gestacionais por diminuir os episódios de atividade na gravidez e por diminuir a necessidade de aumento da dose do corticoide o que levaria também a um melhor prognóstico fetal com melhores escores de apgar, peso e idade gestacional dos recém nascidos ( Levy et al. 2001). Tais resultados já foram ratificados por outros estudos e



atualmente existe recomendação do uso de rotina da hidroxicloroquina durante a gestação (Andreoli et al. 2017, Clowse et al. 2006, Koh et al. 2015). Mesmo com um percentual alto de utilização da hidroxicloroquina durante o pré-natal, a taxa de RPMO do grupo foi considerada alta se comparada ao percentual de RPMO da população geral. A separação dos grupos que evoluíram com e sem RPMO não mostrou diferença significativa o que fez supor não haver interferência do uso da medicação com relação ao efeito no desfecho relacionado à rotura de membranas.

Quando analisamos o uso da prednisona na população estudada, não houve associação do uso do corticoide tanto no início quanto no final do acompanhamento pré-natal com RPMO. A maioria das pacientes (60,8%) fizeram uso da droga no início e não houve quase nenhuma modificação no final (61,2%). Por outro lado, apenas 13,4% das pacientes que usaram corticoide na gestação usaram doses maiores que 20 mg no início do pré-natal. Da mesma forma que apenas 15,6% usaram mais que 20 mg no final da gestação.

Quando avaliamos as gestações que evoluíram com RPMO, 66,6% usaram corticoide contra 58,4% do grupo sem RPMO no início do acompanhamento pré-natal, o que não se mostrou estatisticamente significativo. Não houve grandes mudanças em termos de percentual e análise estatística na separação desses grupos no final da gestação. Na faixa de pacientes que usaram 5mg ou menos, 42,5% e 52,9% das gestações com e sem RPMO usaram essa dose no início do pré-natal e 38,5% e 46% com e sem RPMO no final do pré-natal, sendo, portanto, sem significância estatística. Quando analisamos doses mais altas, acima de 20 mg, 20% das gestações que evoluíram com RPMO contra metade do grupo sem RPMO (10,3%) utilizaram o corticoide nessas faixas mais altas no início do pré-natal e mesmo assim a análise não foi significativa (20% versus 10,3% e valor  $p=0,22$ ).

O uso de prednisona já a partir de doses mais baixas como 5mg por dia foi maior e se mostrou estatisticamente significativo no grupo com RPPMO no final do acompanhamento pré-natal (81,5% versus 53,7%,  $p=0,02$ ). Esses resultados estão de acordo com trabalhos já publicados, citados abaixo, que associam o uso do corticoide com desfechos perinatais adversos principalmente os relacionados à parto prematuro e RPMO.

Um estudo antigo já havia analisado a frequência de partos prematuros em pacientes que receberam mais que 15 mg/dia de prednisolona. O resultado foi significativamente maior quando comparado com gestações que usaram doses de manutenção entre 0-15 mg (60% versus 13,1%  $p < 0,05$ ) (Kobayashi et al. 1999). Os mesmos autores relacionaram aumento de dose de corticoide à RPMO, com 40% de rotura de membranas entre as pacientes que usaram 15 mg ou mais de prednisolona fazendo uma associação direta de RPMO como uma das causas

principais de parto prematuro.

Outro estudo do mesmo período também associou uso de doses altas de corticoide com parto prematuro (Clark et al. 2003). De forma semelhante Chakravarty et al. encontraram 76% das gestações que evoluíram com parto prematuro expostas à prednisona durante a gestação. Nesse mesmo estudo, 69% dos partos prematuro, tiveram como causa a RPMO entre 32 e 37 semanas de gestação e 73% dos partos prematuros que tiveram como causa a RPMO estavam expostos ao uso da prednisona ao longo da gestação (Chakravarty et al. 2005).

Outro trabalho mais antigos já havia associado o uso de prednisona à RPMO (Cowchock et al. 1992).

Do ponto de vista fisiopatológico, cabe lembrar o que já havia sido citado na etiologia da RPMO. O corticoide endógeno, de forma diferente de outros tecidos do corpo, atua no âmnio estimulando a produção de prostaglandinas, na apoptose celular e na inibição do aporte enzimático o que poderá levar ao enfraquecimento das membranas e o seu rompimento.

A azatioprina é uma droga imunossupressora, que interfere na síntese de ácidos nucleicos e é teratogênica em animais e com algumas evidências de ausência de aumento de malformações (Polifka & Friedman, 2002). A azatioprina atravessa a placenta, mas o fígado fetal imaturo não possui a enzima pirofosforilase inosinato necessária para converter a azatioprina em seu metabólito ativo, a mercaptopurina o que acaba protegendo o feto (Hutson et al. 2013). Hoje já existem trabalhos documentando a sua segurança para a utilização no pré-natal além do seu uso estar associado a diminuição de frequência de atividade em pacientes com nefrite lúpica. Também é mencionando a relação da descontinuação do uso ao prognóstico fetal reservado (Clowse et al. 2005, Clowse, 2007, Clowse, 2019, Fischer-Betz et al. 2013, Jara et al. 2014, Skorpen et al. 2016) A Azatioprina teria um papel importante na manutenção da estabilização da doença podendo ser usada durante a atividade do LES para auxiliar o tratamento refratário ao uso corticoide isolado, além de existir um trabalho que recomenda a substituição do uso do Micofenolato de Mofetila pela azatioprina entre as pacientes para evitar atividade da doença na gestação especialmente atividade renal do LES (Al Maimouni et al. 2014, Fischer-Betz et al. 2013, Jesus et al. 2015, Petri, 2007). No estudo aqui relatado, 37,3% das gestações acompanhadas fizeram uso da azatioprina no início e 44% no final do período gestacional, índice bem superior do que outros trabalhos que fizeram esse levantamento com taxas de 10%, menos que 10% e menos que 1% (Tedeschi et al. 2016, Viktil et al. 2012, Zusman et al. 2019). Entretanto, houve uma diferença estatisticamente significativa entre as gestações que evoluíram com RPMO e aquelas sem RPMO em relação ao uso da azatioprina no início da gestação, com o primeiro grupo com mais uso da medicação em relação ao segundo (48,3%

versus 32,9%  $p=0,04$ ). O uso da azatioprina, no final da gestação, não mostrou diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos. Existem alguns trabalhos publicados que associam o uso da azatioprina a complicações fetais como abortos, prematuridade e baixo peso ao nascimento em mulheres com doenças autoimunes, porém esses mesmos trabalhos mencionam que essa associação pode estar relacionada a severidade da doença da mãe e não ao uso da medicação em si com alguns levantamentos sugerindo mais estudos para melhor definição (Akbari et al. 2013, Cleary & Kallén, 2009, Goldstein et al. 2007). Também há relato de associação do uso de azatioprina nos 6 meses que antecedem a concepção com resultados adversos (Tedeschi et al. 2016). Não foi encontrado nenhum trabalho na literatura que faça associação entre RPMO e uso de azatioprina em pacientes com LES. Um trabalho de 2015, não associou o uso da azatioprina com nenhum desfecho fetal desfavorável, inclusive há menção da avaliação de RPMO, mas associado a prognóstico fetal desfavorável e não ao uso da medicação. O estudo apenas atestou a segurança da droga afirmando que a mesma poderia ser usada com segurança na gestação (Saavedra et al. 2015). Da mesma forma, na avaliação somente do grupo com RPPMO, também houve uma associação positiva do uso da azatioprina com rotura de membranas, porém, ocorrendo tanto no início (55,6% versus 32,9%,  $p=0,04$ ) quanto no final (66,7% versus 41%,  $p=0,02$ ) do acompanhamento pré-natal.

No contexto de intercorrência clínica, 27,3% das gestações acompanhadas tiveram algum tipo de processo infeccioso durante o acompanhamento pré-natal com prevalência maior da infecção urinária baixa com 49,1% seguida de infecção sexualmente transmissível com 24,6%. Como já era esperado houve uma prevalência maior de infecção entre as gestações que evoluíram com RPMO em relação as gestações sem RPMO (41,7% versus 21,5%  $p=0,005$ ). O risco para RPMO nas gestações que registraram infecção foi calculado em mais de 3 vezes na análise multivariada após regressão logística. Os diagnósticos de infecção foram confirmados por exames clínicos, laboratoriais, de imagem e pela constatação de uso de antibióticos. Existe vasta referência na literatura acerca da associação entre RPMO e infecção (Dixon et al. 2017, Fortunato et al. 2001, Leal et al., 2016, Menon & Fortunato, 2007, Moore et al. 2006, Passini et al. 2014, Romero et al. 1991). Essa associação está fundamentada em uma ampla base fisiopatológica que levaria enfim a ocorrência da rotura das membranas explicada pelo estímulo na produção de citocinas inflamatórias (TNF, IL-1, IL-6) causadas pelas endotoxinas bacterianas que levam a um aumento na quantidade de fibronectina fetal solúvel que por sua vez ativa a cascata de sinalização que irá resultar no aumento de prostaglandinas e também atuar na expressão do gene responsável pela síntese e aumento da atividade das metaloproteinases (MMPs) em diversos tecidos incluindo o córion. O aumento nos níveis da

prostaglandina promove o amadurecimento cervical e contrações uterinas. O aumento nas MMPs promove a quebra do colágeno nas membranas fetais resultando em rotura prematura de membranas (Mogami et al. 2013). No contexto de uma gestação entre pacientes com LES, o fator de risco infecção ganha mais importância por se tratar de uma população mais suscetível a processos infecciosos por conta do uso de imunossupressores e corticoide se comparado a uma população de baixo risco. Todos os fatores de risco infecciosos que estão relacionados ao parto prematuro estão de forma direta ou indireta relacionados com a RPMO, entre eles podemos destacar alguns, identificados neste estudo, porém, nenhum deles em separado apresentou significância estatística.

Ao analisarmos, na literatura, os processos infecciosos que teriam uma correlação com a RPMO, a infecção urinária baixa e a pielonefrite ganham destaque nessa associação mesmo com uma baixa prevalência de 1 a 2 % e 0,5 a 2% respectivamente na gestação (Harris & Gilstrap, 1981, Hill et al. 2005, Wing et al. 2014). Na presente análise, houve uma taxa de 49,1% de infecção urinária baixa e 5,3% de pielonefrite mostrando um aumento significativo da prevalência em ambas formas clínicas em relação a população geral. Não houve diferença estatisticamente significativa em ambas as formas de infecção do trato urinário entre os grupos que evoluíram com e sem RPMO. Cabe ressaltar, que algumas pacientes com vaginose bacteriana, apresentam elevações de citocinas pró inflamatórias no fluido vaginal e outras não o que pode ser um viés em trabalhos que associam a vaginose bacteriana com a RPMO (Imseis et al. 1997).

Outros tipos de infecção como pneumonia e infecções sexualmente transmissíveis também já foram relatados como possíveis agentes relacionados a RPMO, porém, da mesma forma, não tiveram diferenças em termos de prevalência e análise estatística quando os desfechos gestacionais com e sem RPMO foram separados (Alger et al. 1988, Andrews et al. 2000, Gravett et al. 1986).

Só o aumento de forma estatisticamente significativa da infecção entre as gestações que evoluíram com RPMO, caso a infecção fosse a única a responder pela etiologia da rotura das membranas, já justificaria o aumento da prevalência de RPMO nessa população de gestantes com LES. Na análise do grupo com RPPMO, apesar de ter ocorrido mais infecção, essa teve significância estatística limítrofe em relação ao grupo sem RPMO (40,7% versus 21,5%,  $p=0,05$ ).

Dentre os diversos fatores associados ao desenvolvimento da RPMO, pacientes com LES apresentam maior frequência de infecções, uso de glicocorticoides, imunossupressores e estresse oxidativo. Estudos demonstram que fisiopatologia da RPMO se caracteriza como uma

doença da membrana com marcante influência de eventos inflamatórios. Dentre os aspectos fisiopatológicos presentes em pacientes com LES, o desequilíbrio no estado oxidativo é considerado uma característica marcante (Cimen et al. 2000, Taysi et al. 2002). Em estudo caso controle, recentemente publicado, cujo objetivo foi avaliar a presença de estresse oxidativo e expressão fenotípica linfocitária em mulheres com LES durante a gravidez, foi observado um aumento nos linfócitos T reguladores CD8<sup>+</sup>, uma diminuição nos linfócitos T reguladores CD4<sup>+</sup> e estresse oxidativo, condições que poderiam contribuir para complicações na gestação e um maior risco para a RPMO (Pannu et al. 2019).

Com relação as intercorrências obstétricas observadas nas gestações de pacientes com LES, a ocorrência de parto prematuro 73/209 (35%) não variou em relação a outros estudos que analisaram a prevalência de parto prematuro em pacientes com LES superando a ocorrência em relação a população geral. (Imbasciati et al. 2008 , Magid et al. 1998 , Saavedra et al. 2012, Smyth et al. 2010). Outros estudos encontraram uma prevalência menor entre 16% e 22% (Borella et al. 2014, Carvalheiras et al. 2010) mas sempre superando a prevalência na população geral cujas taxas variam de 12% nos Estados Unidos e 5-9% em outros países desenvolvidos (Goldenberg et al. 2008, Martin et al. 2015, Mathews & MacDorman, 2010).

A ocorrência de RPMO já foi relatada e destacada inicialmente 60/209 (28,7%) sendo que em 27/209 (12,9%) gestações ocorreram antes de 37 semanas e, portanto, consideradas RPPMO e em 3/209 (1,4%) gestações ocorreram abaixo de 28 semanas e, portanto, consideradas como RPMO em prematuridade extrema. Entre as gestações que evoluíram com RPMO 27/60 (45%) foram RPPMO e 3/60 (5%) abaixo de 28 semanas, sendo 2 abaixo da viabilidade (24 semanas). Todos esses valores encontrados nessa população foram acima daqueles encontrados na população geral. A frequência de RPMO na população geral é de 8% de evento a termo, 3% de ocorrência pré-termo e menos que 1 % de ocorrência abaixo de 28 semanas (ACOG, 2018, Waters & Mercer, 2011, Yeast, 2001). Dentro dos casos de parto prematuro na população estudada, a ocorrência de RPMO se deu em 27/73 sendo responsável por 37% deles, ou seja, em torno de 1/3 dos casos, não mostrando diferença para o que já se sabe sobre causas de parto prematuro de uma maneira geral já citados em outros estudos. Nos Estados Unidos a RPMO é responsável por 25-30% dos partos prematuros na população geral (Goldenberg et al. 2008). No estudo publicado recentemente por Chen et al. os autores concluem que a RPPMO é a principal causa de parto prematuro na população geral e que nas gestantes com LES, a RPPMO foi a segunda causa de parto prematuro (Chen et al. 2018). Um outro estudo multicêntrico também realizado com populações de centros terciários brasileiros em 2014, encontrou a RPPMO sendo responsável por 29% dos partos prematuros (Passini et

al. 2014). No estudo “nascer no Brasil” a RPPMO foi responsável por 36,8% dos partos prematuros (Leal et al.2016). No estudo publicado em 2005 que analisou 76 gestações de pacientes com LES, a rotura de membranas foi responsável por 40% dos nascimentos prematuros (Klumb et al. 2005).

Apesar da RPPMO ser importante como fator etiológico para parto prematuro e ter ocorrido uma prevalência maior de partos prematuros no grupo que evoluiu com RPPMO, não houve diferença estatisticamente significativa entre partos prematuros nas gestações que evoluíram com e sem RPPMO (45% versus 30,9 %,  $p=0,07$ ). Entre os partos prematuros que tiveram a RPPMO como desfecho, 13/27 (48,1%) evoluíram espontaneamente, 14/27 (51,9%) foram inicialmente induzidos, 17/27 (63%) terminaram como partos vaginais e 10/27 (37%) como cesarianas. Entre as 60 gestações que tiveram RPPMO como desfecho, 40 % dos partos foram induzidos e 60% foram espontâneos. Comparando os grupos, houve uma maior prevalência de partos induzidos no grupo com RPPMO em relação ao grupo sem RPPMO o que foi estatisticamente significativo (40% versus 19,5%  $p= 0,003$ ). Também houve maior prevalência de partos com início espontâneo de forma significativa entre as gestações que evoluíram com RPPMO (60% versus 39,6%  $p= 0,01$ ). Em relação as cesarianas, apesar de não haver diferença estatisticamente significativa, a taxa foi maior no grupo sem RPPMO (62,4% versus 48,3%,  $p=0,08$ ). Não houve cesariana eletiva nas gestações que tiveram RPPMO e entre as gestações que terminaram em cesarianas 10/29 (34,5%) dos casos os partos foram inicialmente induzidos e terminaram em cesariana sendo a maioria portanto indicada após o início do trabalho de parto espontâneo em 19/29 (65,5%) gestações. O grupo sem RPPMO foi responsável por 76,2% das cesarianas sendo 49,5% eletivas. Esse resultado pode significar uma tendência maior de haver partos indicados sejam eles prematuros ou não no grupo que preservou as membranas ovulares intactas e de forma esperada uma tendência maior de evolução espontânea ou por indução nas gestações que conseguiram manter uma maior preservação do bem estar fetal e tiveram a antecipação do parto programada somente para cumprir o protocolo de assistência para os casos de RPPMO.

Dos 3 casos que evoluíram com RPPMO abaixo de 28 semanas somente 1 recém-nascido sobreviveu o que mostra a gravidade do evento quando esse acontece em prematuridade extrema mesmo adotando corretamente todos os protocolos preconizados para se manter uma conduta conservadora e se tentar prolongar a gestação em eventos distantes do termo.

Após o parto, 35% do total de gestações estudadas evoluiu com puerpério patológico, sendo o maior número de intercorrências atribuído a infecções (31,5%). Esses números estão em acordo com a literatura onde há relato de maior risco para infecção após o parto entre as

pacientes com LES (Clowse et al. 2008). Em termos comparativos, a infecção também foi a intercorrência mais prevalente e com diferenças significativas entre as gestações que evoluíram com e sem RPMO (52% versus 20,8%,  $p=0,01$ ). Quando analisamos somente a infecção no puerpério, o grupo com RPMO teve uma maior ocorrência de casos, mas não foi significativo (21,7% versus 10,7%,  $p= 0,06$ ), porém quando analisamos o grupo com RPPMO, além de maior ocorrência houve significância estatística (33,3% versus 10,7%,  $p= 0,005$ ). Esse dado coloca a RPPMO em destaque quando avaliamos o risco que a gestante com LES está exposta quando a rotura não acontece no termo e mostra a importância em separar os grupos quando estudos são elaborados com a intenção de analisar os desfechos gestacionais em pacientes com LES. Há relatos na literatura de maior frequência de infecção no pós-parto entre pacientes que evoluíram com RPMO principalmente em idades gestacionais mais precoces (Beydoun & Yasin, 1986, Garite & Freeman, 1982).

Quando os recém-nascidos foram avaliados encontrou-se uma taxa de 23,4% de crianças encaminhadas à UTI neonatal após o nascimento. Na divisão das gestações que evoluíram com e sem RPMO, não houve diferença significativa entre os grupos com valores de 26,7% e 22,2% respectivamente. Já entre o grupo com RPPMO houve diferença estatística em relação ao grupo sem RPMO (44,4% versus 22,2%,  $p=0,02$ ) o que traduz, mais uma vez, a importância de colocar em evidência a análise separada do grupo que rompeu a membrana antes do termo e que pode verdadeiramente levar a complicações maternas e fetais.

## CONCLUSÕES

- a) A RPMO e RPPMO ocorreram neste estudo em frequência maior que a descrita na população geral;
- b) A RPMO ocorreu mais frequentemente em pacientes que haviam apresentado serosite e AC anti RNP ao longo da evolução da doença – LES;
- c) A ocorrência da RPMO, de forma geral, não teve associação com a atividade clínica e/ou laboratorial do LES ao longo da gestação;
- d) O uso de azatioprina no início do acompanhamento pré-natal teve associação positiva com a RPMO;
- e) O uso de azatioprina tanto no início quanto no final da gestação foi associado com a RPPMO;
- f) O uso da prednisona em doses baixas (5 mg), no final da gestação, foi associado com a RPPMO;
- g) O diagnóstico de uma ou mais infecções durante a gestação foi fator de risco para a RPMO;
- h) A RPPMO foi responsável por 37% dos partos prematuros na população estudada;
- i) A RPPMO foi associada a um risco aumentado para os RN de admissão na UTI neonatal;
- j) A RPPMO foi fator de risco para o desenvolvimento de infecção materna no período puerperal.

Como considerações finais observamos que o presente estudo possibilitou a análise de fatores de risco para o desenvolvimento da RPMO e da RPPMO em uma população de elevada morbidade obstétrica, aspecto muito pouco discutido na literatura. Ao mesmo tempo, identificamos que permanecem desconhecidos muitos dos mecanismos possivelmente responsáveis pela rotura das membranas ovulares nesta população o que pode ser objeto de estudos futuros.



## REFERÊNCIAS

American College of Obstetricians and Gynecologists. Practice Bulletin 188: prelabor rupture of membranes: Clinical Management guidelines for Obstetrician-Gynecologists. Washington DC, 2018.

Akbari M, Shah S, Velayos FS, Mahadevan U, Cheifetz AS. Systematic review and meta-analysis on the effects of thiopurines on birth outcomes from female and male patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2013, 19 (1):15-22, Jan 2013. doi: 10.1002/ibd.22948.

Alba P, Bento L, Cuadrado MJ, Karim Y, Tungekar MF, Abbs I, et al.. Anti-dsDNA, anti-Sm antibodies, and the lupus anticoagulant: significant factors associated with lupus nephritis. *Ann Rheum Dis*. 2003 Jun,62(6):556-60.

Alfaidy N, Li W, MacIntosh T, Yang K, Challis J. Late gestation increase in 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase 1 expression in human fetal membranes: a novel intrauterine source of cortisol. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003 Oct, 88(10):5033-8.

Alger LS, Lovchik JC, Hebel JR, Blackmon LR, Crenshaw MC. The association of *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*, and group B streptococci with preterm rupture of the membranes and pregnancy outcome. *Am J Obstet Gynecol*. 1988 Aug,159 (2): 397-404.

Allen TK, Feng L, Nazzari M, Grotegut CA, Buhimschi IA, Murtha AP. The Effect of Progesterone on Tumor Necrosis Factor  $\alpha$ -Induced Matrix Metalloproteinase-9 Activity and Gene Expression in Human Primary Amnion and Chorion Cells In Vitro. *Anesth Analg*. 2015 May,120(5):1085-94. doi: 10.1213/ANE.0000000000000708.

Al Maimouni H, Gladman DD, Ibañez D, Urowitz MB. Switching treatment between mycophenolate mofetil and azathioprine in lupus patients: indications and outcomes. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2014 Dec,66(12):1905-9. doi: 10.1002/acr.22364.

Andersson U, Wang H, Palmblad K, Aveberger AC, Bloom O, Erlandsson-Harris H, et al.. High mobility group 1 protein (HMG-1) stimulates proinflammatory cytokine synthesis in human monocytes. *J Exp Med*. 2000 Aug 21,192(4):565-70.

Andrade, G.M. Perfil de gestantes internadas com diagnóstico de amniorrexe prematura em hospital universitário e desfechos pós-natais. 52 f. [Dissertação (Mestrado profissional em saúde materno-infantil)]. Niterói: Faculdade de Medicina, Universidade Federal fluminense, 2014.

Andrade R, Sanchez ML, Alarcón GS, Fessler BJ, Fernández M, Bertoli AM, et al.. Adverse pregnancy outcomes in women with systemic lupus erythematosus from a multiethnic US cohort: LUMINA (LVI) [corrected]. *Clin Exp Rheumatol*. 2008 Mar-Apr,26(2):268-74.

Andreoli L, Bertolaso GK, Agmon-Levin N, Brown S, Cervera R, Costedoat-Chalumeau N, et al.. EULAR recommendations for women's health and the management of family planning,

assisted reproduction, pregnancy and menopause in patients with systemic lupus erythematosus and/or antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis*. 2017 Mar,76(3):476-485. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209770. Epub 2016 Jul.

Andrews WW, Hauth JC, Goldenberg RL. Infection and preterm birth. *Am J Perinatol*. 2000,17(7):357-65.

Arechavaleta-Velasco F, Mayon-Gonzalez J, Gonzalez-Jimenez M, Hernandez-Guerrero C, Vadillo-Ortega F. Association of type II apoptosis and 92-kDa type IV collagenase expression in human amniochorion in prematurely ruptured membranes with tumor necrosis factor receptor-1 expression. *J Soc Gynecol Investig*. 2002 Mar-Apr,9(2):60-7.

Arkema EV, Palmsten K, Sjöwall C, Svenungsson E, Salmon JE, Simard JF. What to Expect When Expecting With Systemic Lupus Erythematosus (SLE): A Population-Based Study of Maternal and Fetal Outcomes in SLE and Pre-SLE. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2016 Jul,68(7):988-94. doi: 10.1002/acr.22791.

Ateka-Barrutia O, Khamashta MA. The challenge of pregnancy for patients with SLE. *Lupus*. 2013 Oct,22(12):1295-308. doi: 10.1177/0961203313504637.

Athayde N, Romero R, Gomez R, Maymon E, Pacora P, Mazor M, et al.. Matrix metalloproteinases-9 in preterm and term human parturition. *J Matern Fetal Med*. 1999 Sep-Oct,8(5):213-9.

Bachmaier N, Graf R. The anchoring zone in the human placental amnion: bunches of oxytalan and collagen connect mesoderm and epithelium. *Anat Embryol (Berl)*. 1999 Jul,200(1):81-90.

Baer AN, Witter FR, Petri M. Lupus and pregnancy. *Obstet Gynecol Surv*. 2011 Oct, 66(10):639-53. doi: 10.1097/OGX.0b013e318239e1ee.

Bahamondes L, Fernandes A, Monteiro I. Barriers to Implementing and Consolidating a Family Planning Program that would meet Brazilian Needs. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2017 Aug,39(8):373-375. doi: 10.1055/s-0037-1604423. Epub 2017 Aug 3.

Barmpas DBS, Monteiro DLMM, Taquette SR. Pregnancy outcomes and mother-to-child transmission rate in HTLV-1/2 infected women attending two public hospitals in the metropolitan area of Rio de Janeiro. *PLoS Negl Trop Dis*. 2019 Jun, 13(6): e0007404. Published online 2019 Jun 10. doi: 10.1371/journal.pntd.0007404 PMID: PMC6586357 PMID: 31181057

Barbhaiya M, Tedeschi SK, Lu B, Malspeis S, Kreps D, Sparks JA, et al.. Cigarette smoking and the risk of systemic lupus erythematosus, overall and by anti-double stranded DNA antibody subtype, in the Nurses' Health Study cohorts. *Ann Rheum Dis*. 2018 Feb,77(2):196-202. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211675. Epub 2017 Oct 7.

Behnia F, Taylor BD, Woodson M, Kacerovsky M, Hawkins H, Fortunato SJ, et al.. Chorionic membrane senescence: a signal for parturition? *Am J Obstet Gynecol*. 2015 Sep,213(3): 359.e116. doi: 10.1016/j.ajog.2015.05.041. Epub 2015 May 27.

Berkowitz GS, Blackmore-Prince C, Lapinski RH, Savitz DA. Risk factors for preterm birth subtypes. *Epidemiology*. 1998 May,9(3):279-85.

Bernatsky S, Boivin JF, Joseph L, et al. Mortality in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2006 Aug,54(8):2550-7. PMID:16868977.

Bertsias GK, Tektonidou M, Amoura Z, Aringer M, Bajema I, Berden JH, et al.. European League Against Rheumatism and European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association Joint European League Against Rheumatism and European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association (EULAR/ERA-EDTA) recommendations for the management of adult and paediatric lupus nephritis. *Ann Rheum Dis*. 2012 Nov,71(11):1771-82. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-201940. Epub 2012 Jul 31.

Beydoun SN, Yasin SY. Premature rupture of the membranes before 28 weeks: conservative management. *Am J Obstet Gynecol*. 1986 Sep,155(3):471-9.

Bitencourt N, Bermas BL. Pharmacological Approach to Managing Childhood-Onset Systemic Lupus Erythematosus During Conception, Pregnancy and Breastfeeding. *Paediatr Drugs*. 2018 Dec,20(6):511-521. doi: 10.1007/s40272-018-0312-2.

Bond DM, Middleton P, Levett KM, van der Ham DP, Crowther CA, Buchanan SL, et al.. Planned early birth versus expectant management for women with preterm prelabour rupture of membranes prior to 37 weeks' gestation for improving pregnancy outcome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 Mar 3,3:CD004735. doi: 10.1002/14651858.CD004735.pub4.

Borella E, Lojacono A, Gatto M, et al.. Predictors of maternal and fetal complications in SLE patients: a prospective study. *Immunol Res*. 2014 Dec,60(2-3):170-6. doi: 10.1007/s12026-014-8572-6.

Bramham K1, Hunt BJ, Bewley S, Germain S, Calatayud I, Khamashta MA, et al.. Pregnancy outcomes in systemic lupus erythematosus with and without previous nephritis. *J Rheumatol*. 2011 Sep,38(9):1906-13. doi: 10.3899/jrheum.100997. Epub 2011 Jun 1.

Bredeson S, Papaconstantinou J, Deford JH, Kechichian T, Syed TA, Saade GR, et al.. HMGB1 promotes a p38MAPK associated non-infectious inflammatory response pathway in human fetal membranes. *PLoS One*. 2014 Dec 3,9(12): e113799. doi: 10.1371/journal.pone.0113799. eCollection 2014.

Brucato A, Frassi M, Franceschini F, Cimaz R, Faden D, Pisoni MP, et al.. Risk of congenital complete heart block in newborn of mothers with anti-Ro/SSA antibodies detected by counterimmunoelectrophoresis: a prospective study of 100 women. *Arthritis Rheum*. 2001 Aug,44(8):1832-5.

Bryant-Greenwood GD, Yamamoto SY. Control of peripartal collagenolysis in the human chorion-decidua. *Am J Obstet Gynecol*. 1995 Jan,172(1 Pt 1):63-70.

Burkett G. Lupus nephropathy and pregnancy. *Clin Obstet Gynecol* 1985 Jun,28(2):310-23.

Buyon JP, Kalunian KC, Ramsey-Goldman R, Petri MA, Lockshin MD, Ruiz-Irastorza G, et al.. Assessing disease activity in SLE patients during pregnancy. *Lupus*. 1999,8(8):677-84.

Buyon JP, Kim MY, Guerra MM, Laskin CA, Petri M, Lockshin MD, et al.. Predictors of Pregnancy Outcomes in Patients With Lupus: A Cohort Study. *Ann Intern Med.* 2015 Aug 4,163(3):153-63. doi: 10.7326/M14-2235.

Buyukbayrak EE, Turan C, Unal O, Dansuk R, Cengizoglu B. Diagnostic power of the vaginal washing-fluid prolactin assay as an alternative method for the diagnosis of premature rupture of membranes. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2004 Feb,15(2):120-5.

Chakravarty EF, Colón I, Langen ES, Nix DA, El-Sayed YY, Genovese MC, Druzin ML. Factors that predict prematurity and preeclampsia in pregnancies that are complicated by systemic lupus erythematosus. *Am J Obstet Gynecol.* 2005 Jun,192(6):1897-904.

Chen D, Lao M, Zhang J, Zhan Y, Li W, Cai X, et al.. Fetal and Maternal Outcomes of Planned Pregnancy in Patients with Systemic Lupus Erythematosus: A Retrospective Multicenter Study. *J Immunol Res.* 2018 Sep 3,2018:2413637. doi:10.1155/2018/2413637. eCollection 2018.

Campisi J. Analysis of tumor suppressor gene induced senescence. *Methods Mol Biol.* 2003, 223:155-72.

Carmona F, Font J, Cervera R, Muñoz F, Cararach V, Balasch J. Obstetrical outcome of pregnancy in patients with systemic Lupus erythematosus. A study of 60 cases. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1999 Apr,83(2):137-42.

Carvalho G, Vita P, Marta S, Trovão R, Farinha F, Braga J, et al.. Pregnancy and Systemic Lupus Erythematosus: Review of clinical Features and Outcome of 51 Pregnancies at a Single Institution. *Clin Rev Allergy Immunol.* v. 38, n. 2-3, p. 302-306, Apr 2010. doi: 10.1007/s12016-009-8161-y.

Casanueva E, Ripoll C, Meza-Camacho C, Coutiño B, Ramírez-Peredo J, Parra A. Possible interplay between vitamin C deficiency and prolactin in pregnant women with premature rupture of membranes: facts and hypothesis. *Med Hypotheses.* 2005,64(2):241-7.

Casey ML, MacDonald PC, Mitchell MD. Despite a massive increase in cortisol secretion in women during parturition, there is an equally massive increase in prostaglandin synthesis. A paradox? *J Clin Invest.* 1985 Jun,75(6):1852-7.

Casey ML, MacDonald PC. Lysyl oxidase (ras resection gene) expression in human amnion: ontogeny and cellular localization. *Clin Endocrinol Metabol.* 1997 Jan,82(1):167-72.

Chakravarty EF, Colón I, Langen ES, Nix DA, El-Sayed YY, Genovese MC, et al.. Factors that predict prematurity and preeclampsia in pregnancies that are complicated by systemic lupus erythematosus. *Am J Obstet Gynecol.* 2005 Jun,192(6):1897-904.

Cimaz R, Spence DL, Hornberger L, Silverman ED. Incidence and spectrum of neonatal lupus erythematosus: a prospective study of infants born to mothers with anti-Ro autoantibodies. *J Pediatr.* 2003 Jun,142(6):678-83.

- Cimen MY, Cimen OB, Kaçmaz M, Oztürk HS, Yorgancıoğlu R, Durak I. Oxidant/antioxidant status of the erythrocytes from patients with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol*. 2000,19(4):275-7.
- Clark CA, Spitzer KA, Nadler JN, Laskin CA. Preterm deliveries in women with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 2003 Oct,30(10):2127-32.
- Clark CA, Spitzer KA, Laskin CA. Decrease in pregnancy loss rates in patients with systemic lupus erythematosus over a 40- year period. *Rheumatol*. 2005 Sep,32(9):1709-12.
- Cleary BJ, Källén B. Early pregnancy azathioprine use and pregnancy outcomes. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2009 Jul,85(7):647-54. doi: 10.1002/bdra.20583.
- Clowse ME, Magder LS, Witter F, Petri M. The impact of increased lupus activity on obstetric outcomes. *Arthritis Rheum*. 2005 Feb,52(2):514-21.
- Clowse ME, Magder L, Witter F, Petri M. Hydroxychloroquine in lupus pregnancy. *Arthritis Rheum*. 2006 Nov,54(11):3640-7.
- Clowse ME. Lupus activity in pregnancy. *Rheum Dis Clin North Am*. 2007 May,33(2):237-52, v.
- Clowse ME, Jamison M, Myers E, James AH A national study of the complications of lupus in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 2008 Aug,199(2): 127.e1-6. doi: 10.1016/j.ajog.2008.03.012. Epub 2008 May 5.
- Clowse ME, Magder LS, Petri M. The clinical utility of measuring complement and anti-dsDNA antibodies during pregnancy in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 2011 Jun,38(6):1012-6. doi: 10.3899/jrheum.100746. Epub 2011 Mar 16.
- Clowse ME, Grotegut C. Racial and Ethnic Disparities in the Pregnancies of Women with Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2016 Oct,68(10):1567-72. doi: 10.1002/acr.22847. Epub 2016 Aug 19.
- Clowse MEB. Pregnancy in Women With Lupus: We Have Come So Far and Have So Far to Go. *Ann Intern Med*. 2019 Aug 6,171(3):212-213. doi: 10.7326/M19-1667. Epub 2019 Jul 9.
- Cortés-Hernández J, Ordi-Ros J, Paredes F, Casellas M, Castillo F, Vilardell-Tarres M. Clinical predictors of fetal and maternal outcome in systemic lupus erythematosus: a prospective study of 103 pregnancies. *Rheumatology (Oxford)*. 2002 Jun,41(6):643-50.
- Costedoat-Chalumeau N, Amoura Z, Lupoglazoff JM, Huong DL, Denjoy I, Vauthier D, et al.. Outcome of pregnancies in patients with anti-SSA/Ro antibodies: a study of 165 pregnancies, with special focus on electrocardiographic variations in the children and comparison with a control group. *Arthritis Rheum*. 2004 Oct,50(10):3187-94.
- Costenbader KH, Kim DJ, Peerzada J, Lockman S, Nobles-Knight D, Petri M, et al.. Cigarette smoking and the risk of systemic lupus erythematosus: a meta-analysis. *Arthritis Rheum*. 2004 Mar,50(3):849-57.

Costenbader KH, Feskanich D, Stampfer MJ, Karlson EW. Reproductive and menopausal factors and risk of systemic lupus erythematosus in women. *Arthritis Rheum.* 2007 Apr,56(4):1251-62.

Cowchock FS, Reece EA, Balaban D, Branch DW, Plouffe L. Repeated fetal losses associated with antiphospholipid antibodies: a collaborative randomized trial comparing prednisone with low-dose heparin treatment. *Am J Obstet Gynecol.* 1992 May,166(5):1318-23.

Dalal DS, Patel KA, Patel MA. Systemic Lupus Erythematosus and Pregnancy: A Brief Review. *J Obstet Gynaecol India.* 2019 Apr,69(2):104-109. doi: 10.1007/s13224-019-01212-8. Epub 2019 Mar 12.

Day CJ, Lipkin GW, Savage CO. Lupus nephritis and pregnancy in the 21st century. *Nephrol Dial Transplant.* 2009 Feb,24(2):344-7. doi: 10.1093/ndt/gfn651. Epub 2008 Nov 26.

de Jesus GR, Mendoza-Pinto C, de Jesus NR, Dos Santos FC, Klumb EM, Carrasco MG, et al.. Understanding and Managing Pregnancy in Patients with Lupus. *Autoimmune Dis.* 2015,2015:943490. doi: 10.1155/2015/943490. Epub 2015 Jul 12.

Dixon BE, Tao G, Wang J, Tu W, Hoover S, Zhang Z, et al.. An Integrated Surveillance System to Examine Testing, Services, and Outcomes for Sexually Transmitted Diseases. *Stud Health Technol Inform.* 2017, 245:361-365.

Dixon CL, Richardson L, Sheller-Miller S, Saade G, Menon R. A distinct mechanism of senescence activation in amnion epithelial cells by infection, inflammation, and oxidative stress. *Am J Reprod Immunol.* 2018 Mar,79(3). doi: 10.1111/aji.12790. Epub 2017 Nov 30.

Doria A, Cutolo M, Ghirardello A, Zampieri S, Vescovi F, Sulli A, et al.. Steroid hormones and disease activity during pregnancy in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2002 Apr 15,47(2):202-9.

Doria A, Ghirardello A, Iaccarino L, Zampieri S, Punzi L, Tarricone E, et al.. Pregnancy, cytokines, and disease activity in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2004 Dec 15,51(6):989-95.

Doria A, Tincani A, Lockshin M. Challenges of lupus pregnancies. *Rheumatology (Oxford).* 2008 Jun,47 Suppl 3:iii9-12. doi: 10.1093/rheumatology/ken151.

Dubicke A, Andersson P, Fransson E, Andersson E, Sioutas A, Malmström A, et al.. High-mobility group box protein 1 and its signalling receptors in human preterm and term cervix. *J Reprod Immunol.* 2010 Jan,84(1):86-94. doi: 10.1016/j.jri.2009.09.010. Epub 2009 Dec 4.

Dutta EH, Behnia F, Boldogh I, Saade GR, Taylor BD, Kacerovský M, et al.. Oxidative stress damage-associated molecular signaling pathways differentiate spontaneous preterm birth and preterm premature rupture of the membranes. *Mol Hum Reprod.* 2016 Feb,22(2):143-57. doi: 10.1093/molehr/gav074. Epub 2015 Dec 21.

Ekwo EE, Gosselink CA, Woolson R, Moawad A. Risks for premature rupture of amniotic membranes. *Int J Epidemiol.* 1993 Jun,22(3):495-503.

El Khwad M, Stetzer B, Moore RM, Kumar D, Mercer B, Arikat S, et al.. Term human fetal membranes have a weak zone overlying the lower uterine pole and cervix before onset of labor. *Biol Reprod*. 2005 Mar,72(3):720-6. Epub 2004 Nov 17.

El Khwad M, Pandey V, Stetzer B, Mercer BM, Kumar D, Moore RM, et al.. Fetal membranes from term vaginal deliveries have a zone of weakness exhibiting characteristics of apoptosis and remodeling. *J Soc Gynecol Investig*. 2006 Apr,13(3):191-5.

Eriksen NL, Parisi VM, Daoust S, Flamm B, Garite TJ, Cox SM. Fetal fibronectin: a method for detecting the presence of amniotic fluid. *Obstet Gynecol*. 1992 Sep,80 (3 Pt 1):451-4.

Erlandsson Harris H, Andersson U. Mini-review: The nuclear protein HMGB1 as a proinflammatory mediator. *Eur J Immunol*. 2004 Jun,34(6):1503-12.

Eudy AM, Jayasundara M, Haroun T, Neil L, James AH, Clowse MEB. Reasons for cesarean and medically indicated deliveries in pregnancies in women with systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2018 Mar,27(3):351-356. doi: 10.1177/0961203317720525. Epub 2017 Jul 12.

Ferucci ED, Johnston JM, Gaddy JR, Sumner L, Posever JO, Choromanski TL, et al.. Prevalence and incidence of systemic lupus erythematosus in a population-based registry of American Indian and Alaska Native people, 2007-2009. *Arthritis Rheumatol*. 2014 Sep,66(9):2494-502. doi: 10.1002/art.38720.

Fischer-Betz R, Specker C, Brinks R, Aringer M, Schneider M. Low risk of renal flares and negative outcomes in women with lupus nephritis conceiving after switching from mycophenolate mofetil to azathioprine. *Rheumatology (Oxford)*. 2013 Jun,52(6):1070-6. doi: 10.1093/rheumatology/kes425. Epub 2013 Feb 4.

Formby B. Immunologic response in pregnancy. Its role in endocrine disorders of pregnancy and influence on the course of maternal autoimmune diseases. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 1995 Mar,24(1):187-205.

Fortunato SJ, Menon R, Lombardi SJ. MMP/TIMP imbalance in amniotic fluid during PROM: an indirect support for endogenous pathway to membrane rupture. *J Perinat Med*. 1999,27(5):362-8.

Fortunato SJ, Menon R, Lombardi SJ. Support for an infection-induced apoptotic pathway in human fetal membranes. *Am J Obstet Gynecol*. 2001 Jun,184(7):1392-7, discussion 1397-8.

Fortunato SJ, Menon R. IL-1 beta is a better inducer of apoptosis in human fetal membranes than IL-6. *Placenta*. 2003 Nov,24(10):922-8.

Garite TJ, Freeman RK. Chorioamnionitis in the preterm gestation. *Obstet Gynecol*. 1982 May,59(5):539-45.

Garite TJ, Keegan KA, Freeman RK, Nageotte MP. A randomized trial of ritodrine tocolysis versus expectant management in patients with premature rupture of membranes at 25 to 30 weeks of gestation. *Am J Obstet Gynecol*. 1987 Aug,157(2):388-93.

Georgiou PE, Politi EN, Katsimbri P, Sakka V, Drosos AA. Outcome of lupus pregnancy: a controlled study. *Rheumatology (Oxford)*. 2000 Sep,39(9):1014-9.

Gladman DD, Ginzler E, Goldsmith C et al. The development and initial validation of the systemic lupus international collaborating clinics/American College of Rheumatology damage index for the systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1996; 39: 363 - 69.

Gladman DD, Tandon A, Ibañez D, Urowitz MB. The effect of lupus nephritis on pregnancy outcome and fetal and maternal complications. *J Rheumatol*. 2010 Apr,37(4):754-8. doi: 10.3899/jrheum.090872. Epub 2010 Mar 15.

Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, Romero R. Epidemiology and causes of preterm birth. *Lancet*. 2008 Jan 5,371(9606):75-84. doi: 10.1016/S0140-6736(08)60074-4.

Goldkrand JW, Schulte RL, Messer RH. Maternal and fetal plasma cortisol levels at parturition. *Obstet Gynecol*. 1976 Jan,47(1):41-5.

Goldstein LH, Dolinsky G, Greenberg R, Schaefer C, Cohen-Kerem R, Diav-Citrin O, et al.. Pregnancy outcome of women exposed to azathioprine during pregnancy. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2007 Oct,79(10):696-701.

Gomez R, Romero R, Edwin SS, David C. Pathogenesis of preterm labor and preterm premature rupture of membranes associated with intraamniotic infection. *Infect Dis Clin North Am*. 1997 Mar,11(1):135-76.

Gómez-Puerta JA, Barbhैया M, Guan H, Feldman CH, Alarcón GS, Costenbader KH. Racial/Ethnic variation in all-cause mortality among United States medicaid recipients with systemic lupus erythematosus: a Hispanic and asian paradox. *Arthritis Rheumatol*. 2015 Mar,67(3):752-60. doi: 10.1002/art.38981.

Gonçalves LF, Chaiworapongsa T, Romero R. Intrauterine infection and prematurity. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev*. 2002,8(1):3-13.

Götestam Skorpen C, Hoeltzenbein M, Tincani A, Fischer-Betz R, Elefant E, Chambers C, et al.. The EULAR points to consider for use of antirheumatic drugs before pregnancy, and during pregnancy and lactation. *Ann Rheum Dis*. 2016 May,75(5):795-810. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-208840. Epub 2016 Feb 17.

Gravett MG, Hummel D, Eschenbach DA, Holmes KK. Preterm labor associated with subclinical amniotic fluid infection and with bacterial vaginosis. *Obstet Gynecol*. 1986 Feb,67(2):229-37.

Guller S, Wozniak R, Kong L, Lockwood CJ. Opposing actions of transforming growth factor-beta and glucocorticoids in the regulation of fibronectin expression in the human placenta. *J Clin Endocrinol Metab*. 1995 Nov,80(11):3273-8.



Gunn GC, Mishell DR Jr, Morton DG. Premature rupture of the fetal membranes. A review. *Am J Obstet Gynecol.* 1970 Feb 1,106(3):469-83.

Guzick DS, Winn K. The association of chorioamnionitis with preterm delivery. *Obstet Gynecol.* 1985 Jan,65(1):11-6.

Hahn BH, McMahon MA, Wilkinson A, Wallace WD, Daikh DI, Fitzgerald JD, et al.. American College of Rheumatology guidelines for screening, treatment, and management of lupus nephritis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2012 Jun,64(6):797-808. doi: 10.1002/acr.21664.

Hanna CW, Bretherick KL, Gair JL, Fluker MR, Stephenson MD, Robinson WP. Telomere length and reproductive aging. *Hum Reprod.* 2009 May,24(5):1206-11. doi: 10.1093/humrep/dep007. Epub 2009 Feb 6.

Harger JH, Hsing AW, Tuomala RE, Gibbs RS, Mead PB, Eschenbach DA, et al.. Risk factors for preterm premature rupture of fetal membranes: a multicenter case-control study. *Am J Obstet Gynecol.* 1990 Jul,163(1 Pt 1):130-7.

Harley CB, Vaziri H, Counter CM, Allsopp RC. The telomere hypothesis of cellular aging. *Exp Gerontol.* 1992 Jul-Aug,27(4):375-82.

Harris RE, Gilstrap LC 3rd. Cystitis during pregnancy: a distinct clinical entity. *Obstet Gynecol.* 1981 May,57(5):578-80.

Heddleston L, McDuffie RS Jr, Gibbs RS. A rabbit model for ascending infection in pregnancy: intervention with indomethacin and delayed ampicillin-sulbactam therapy. *Am J Obstet Gynecol.* 1993 Sep,169(3):708-12.

Hengartner MO. The biochemistry of apoptosis. *Nature.* 2000 Oct 12,407(6805):770-6.

Hill JB, Sheffield JS, McIntire DD, Wendel GD Jr. Acute pyelonephritis in pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2005 Jan,105(1):18-23.

Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1997 Sep,40(9):1725.

Hoffman RW1. T cells in the pathogenesis of systemic lupus erythematosus. *Clin Immunol.* 2004 Oct,113(1):4-13.

Holmlund U, Wähämaa H, Bachmayer N, Bremme K, Sverremark-Ekström E, Palmblad K. The novel inflammatory cytokine high mobility group box protein 1 (HMGB1) is expressed by human term placenta. *Immunology.* 2007 Nov,122(3):430-7. Epub 2007 Jul 6.

Hutson JR, Matlow JN, Moretti ME, Koren G. The fetal safety of thiopurines for the treatment of inflammatory bowel disease in pregnancy. *J Obstet Gynaecol.* 2013 Jan,33(1):1-8. doi: 10.3109/01443615.2012.716106.

Horgan CE, Roumimper H, Tucker R, Lechner BE. Altered decorin and Smad expression in human fetal membranes in PPRM. *Biol Reprod.* 2014 Nov; 91(5): 105. doi: 10.1095/biolreprod.114.121236. Epub 2014 Sep 17.

Imbasciati E, Tincani A, Gregorini G, Doria A, Moroni G, Cabiddu G, et al. Pregnancy in women with pre-existing lupus nephritis: predictors of fetal and maternal outcome. *Nephrol Dial Transplant.* 2009 Feb,24(2):519-25. doi: 10.1093/ndt/gfn348. Epub 2008 Jun 18.

Imseis HM, Greig PC, Livengood CH 3rd, Shunior E, Durda P, Erikson M. Characterization of the inflammatory cytokines in the vagina during pregnancy and labor and with bacterial vaginosis. *J Soc Gynecol Investig.* 1997 Mar-Apr,4(2):90-4.

Izmirly PM, Saxena A, Kim MY, Wang D, Sahl SK, Llanos C, et al.. Maternal and fetal factors associated with mortality and morbidity in a multi-racial/ethnic registry of anti-SSA/Ro-associated cardiac neonatal lupus. *Circulation.* 2011 Nov 1,124(18):1927-35. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.033894. Epub 2011 Oct 3.

Jain V, Gordon C. Managing pregnancy in inflammatory rheumatological diseases. *Arthritis Res Ther.* 2011 Feb 25,13(1):206. doi: 10.1186/ar3227.

Jara-Quezada L, Graef A, Lavallo C. Prolactin and gonadal hormones during pregnancy in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 1991 Mar,18(3):349-53.

Jara LJ, Cruz-Cruz P, Saavedra MA, Medina G, García-Flores A, Angeles U, et al.. Bromocriptine during pregnancy in systemic lupus erythematosus: a pilot clinical trial. *Ann N Y Acad Sci.* 2007 Sep,1110:297-304.

Jara LJ, Medina G, Cruz-Dominguez P, Navarro C, Vera-Lastra O, Saavedra MA. Risk factors of systemic lupus erythematosus flares during pregnancy. *Immunol Res.* 2014 Dec,60(2-3):184-92. doi: 10.1007/s12026-014-8577-1.

Javierre BM, Fernandez AF, Richter J, Al-Shahrour F, Martin-Subero JI, Rodriguez-Ubreva J, et al. Changes in the pattern of DNA methylation associate with twin discordance in systemic lupus erythematosus. *Genome Res.* 2010 Feb,20(2):170-9. doi: 10.1101/gr.100289.109. Epub 2009 Dec 22.

Johnson MJ, Petri M, Witter FR, Repke JT. Evaluation of preterm delivery in a systemic lupus erythematosus pregnancy clinic. *Obstetrics & Gynecology.* 1995, Sep, 86(3):396-9.

Kenyon S, Boulvain M, Neilson J. Antibiotics for preterm premature rupture of membranes *Cochrane Database Syst Rev.* 2001,(4):CD001058.

Kenyon S, Boulvain M, Neilson JP. Antibiotics for preterm rupture of membranes. *Cochrane Data base Syst Rev.* 2010 Aug4, (8):CD001058. doi:10.1002/14651858.CD001058. pub2.

Keski-Nisula LT, Aalto ML, Kirkinen PP, Kosma VM, Heinonen ST. Myometrial inflammation in human delivery and its association with labor and infection. *Am J Clin Pathol.* 2003 Aug,120(2):217-24.

Kleinrouweler CE, Cheong-See FM, Collins GS, Kwee A, Thangaratinam S, Khan KS, et al.. Prognostic models in obstetrics: available, but far from applicable. *Am J Obstet Gynecol.* 2016 Jan,214(1):79-90. e36. doi: 10.1016/j.ajog.2015.06.013. Epub 2015 Jun 10.

Koh JH, Ko HS, Lee J, Jung SM, Kwok SK, Ju JH, et al.. Pregnancy and patients with preexisting lupus nephritis: 15 years of experience at a single center in Korea. *Lupus.* 2015 Jun,24(7):764-72. doi: 10.1177/0961203315572715. Epub 2015 Feb 23.

Ku M, Guo S, Shang W, Li Q, Zeng R, Han M, et al.. Pregnancy Outcomes in Chinese Patients with Systemic Lupus Erythematosus (SLE): A Retrospective Study of 109 Pregnancies. *PLoS One.* 2016 Jul 21,11(7):e0159364. doi:10.1371/journal.pone.0159364. eCollection 2016.

Klumb EM, Barros LMS, Romeiro L. Impacto da nefrite sobre os resultados gestacionais de mulheres com lúpus eritematoso sistêmico. *Rev Bras Reumatol.* 2005 Mai-Jun, 45(3):107-13.

Klumb EM, Silva CA, Lanna CC, Sato EI, Borba EF, Brenol JC, et al.. [Consensus of the Brazilian Society of Rheumatology for the diagnosis, management and treatment of lupus nephritis]. *Rev Bras Reumatol.* 2015 Jan-Feb,55(1):1-21. doi: 10.1016/j.rbr.2014.09.008. Epub 2014 Nov 1.

Ko HS, Ahn HY, Jang DG, Choi SK, Park YG, Park IY, et al.. Pregnancy outcomes and appropriate timing of pregnancy in 183 pregnancies in Korean patients with SLE. *Int J Med Sci.* 2011,8(7):577-83. Epub 2011 Oct 1.

Kobayashi N, Yamada H, Kishida T, et al.. Hypocomplementemia correlates with intrauterine growth retardation in systemic lupus erythematosus. *Am J Reprod Immunol.* 1999 Sep,42(3):153-9.

Kumar D, Springel E, Moore R M, Mercer BM, Philipson E, Mansour JM, et al.. Progesterone inhibits in vitro fetal membrane weakening. *Am J Obstet Gynecol.* 2015 Oct,213(4): 520.e19. doi: 10.1016/j.ajog.2015.06.014. Epub 2015 Jun 10.

Kumar D, Moore RM, Mercer BM, Mansour JM, Redline RW, Moore JJ. The physiology of fetal membrane weakening and rupture: Insights gained from the determination of physical properties revisited. *Placenta.* 2016 Jun,42:59-73. doi: 10.1016/j.placenta.2016.03.015. Epub 2016 Apr 1.

Lateef A, Petri M. Management of pregnancy in systemic lupus erythematosus. *Nat Rev Rheumatol.* 2012 Dec,8(12):710-8. doi: 10.1038/nrrheum.2012.133. Epub 2012 Aug 21.

Lateef A, Petri M. Managing lupus patients during pregnancy. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2013 Jun,27(3):435-47. doi: 10.1016/j.berh.2013.07.005.

Law I, Ilett KF, Hackett LP, Page-Sharp M, Baiwog F, Gomorrai S, et al.. Transfer of chloroquine and desethylchloroquine across the placenta and into milk in Melanesian mothers. *Br J Clin Pharmacol.* 2008,65(5):674-9.

- Leal MD, Esteves Pereira AP, Nakamura Pereira M, Torres JA, Theme Filha M, Domingues RM, et al.. Prevalence and risk factors related to preterm birth in Brazil. *Reprod Health*. 2016 Oct 17,13(Suppl 3):127.
- Leaños-Miranda A, Cárdenas-Mondragón G, Ulloa-Aguirre A, Isordia-Salas I, Parra A, Ramírez-Peredo J. Anti-prolactin autoantibodies in pregnant women with systemic lupus erythematosus: maternal and fetal outcome. *Lupus*. 2007,16(5):342-9.
- Lee SM, Romero R, Park JW, Kim SM, Park CW, Korzeniewski SJ, et al.. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2012 Sep,25(9):1690-8. doi: 10.3109/14767058.2012.657279. Epub 2012 Apr 25.
- Lei H1, Furth EE, Kalluri R, Chiou T, Tilly KI, Tilly JL, et al.. A program of cell death and extracellular matrix degradation is activated in the amnion before the onset of labor. *J Clin Invest* 1997, 98:1971-8.
- Leroux M, Desveaux C, Parcevaux M, Julliac B, Gouyon JB, Dallay D, et al. Impact of hydroxychloroquine on preterm delivery and intrauterine growth restriction in pregnant women with systemic lupus erythematosus: a descriptive cohort study. *Lupus*. 2015 Nov,24(13):1384-91. doi: 10.1177/0961203315591027. Epub 2015 Jun 16.
- Levy RA, Vilela VS, Cataldo MJ, Ramos RC, Duarte JL, Tura BR, et al.. Hydroxychloroquine (HCQ) in lupus pregnancy: double-blind and placebo-controlled study. *Lupus*. 2001,10(6):401-4.
- Li J, Wang H, Mason JM, Levine J, Yu M, Ulloa L, et al.. Recombinant HMGB1 with cytokine-stimulating activity. *J Immunol Methods*. 2004 Jun, 289(1-2): 211-23.
- Li W, Gao L, Wang Y, Duan T, Myatt L, Sun K. Enhancement of cortisol-induced 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 expression by interleukin 1beta in cultured human chorionic trophoblast cells. *Endocrinology*. 2006 May,147(5):2490-5. Epub 2006 Feb 9.
- Lima F, Buchanan NM, Khamashta MA, Kerslake S, Hughes GR. Obstetric outcome in systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum*. 1995 Dec,25(3):184-92.
- Lin P, Rhew E, Ness RB, Peaceman A, Dyer A, McPherson D, et al.. Adverse pregnancy outcomes and subsequent risk of cardiovascular disease in women with systemic lupus erythematosus. *Lupus Sci Med*. 2014 May 20,1(1): e000024. doi: 10.1136/lupus-2014-000024. eCollection 2014.
- Liu C, Guo C, Wang W, Zhu P, Li W, Mi Y, et al.. Inhibition of Lysyl Oxidase by Cortisol Regeneration in Human Amnion: Implications for Rupture of Fetal Membranes. *Endocrinology*. 2016 Oct,157(10):4055-4065. Epub 2016 Aug 17.
- Lockshin MD, Reinitz E, Druzin ML, Murrman M, Estes D. Lupus pregnancy. Case-control prospective study demonstrating absence of lupus exacerbation during or after pregnancy. *Am J Med*. 1984 Nov,77(5):893-8.

Luo G, Abrahams VM, Tadesse S, Funai EF, Hodgson EJ, Gao J, et al.. Progesterone inhibits basal and TNF- $\alpha$  induced apoptosis in fetal membranes: a novel mechanism to explain progesterone-mediated prevention of preterm birth. *Reprod Sci.* 2010,17(6):532-9.

Magid MS, Kaplan C, Sammaritano LR, Peterson M, Druzin ML, Lockshin MD. Placental pathology in systemic lupus erythematosus: a prospective study. *Am J Obstet Gynecol.* 1998 Jul,179(1):226-34.

Malak TM, Ockleford CD, Bell SC, Dalglish R, Bright N, Macvicar J. Confocal immunofluorescence localization of collagen types I, III, IV, V and VI and their ultrastructural organization in term human fetal membranes. *Placenta.* 1993 Jul-Aug,14(4):385-406.

Malak TM, Bell SC. Structural characteristics of term human fetal membranes: a novel zone of extreme morphological alteration within the rupture site. *Br J Obstet Gynaecol.* 1994 May,101(5):375-86.

Manuck TA, Eller AG, Esplin MS, Stoddard GJ, Varner MW, Silver RM. Outcomes of expectantly managed preterm premature rupture of membranes occurring before 24 weeks of gestation. *Obstet Gynecol.* 2009 Jul,114(1):29-37. doi: 10.1097/AOG.0b013e3181ab6fd3.

Mathews TJ, MacDorman MF. Infant mortality statistics from the 2006 period linked birth/infant death data set. *Natl Vital Stat Rep.* 2010 Apr 30,58(17):1-31.

Martin JA, Hamilton BE, Osterman MJ, Curtin SC, Matthews TJ. Births: final data for 2013. *Natl Vital Stat Rep.* 2015 Jan 15,64(1):1-65.

Maymon E, Romero R, Pacora P, Gervasi MT, Gomez R, Edwin SS, et al.. Evidence of in vivo differential bioavailability of the active forms of matrix metalloproteinases 9 and 2 in parturition, spontaneous rupture of membranes, and intra-amniotic infection. *Am J Obstet Gynecol.* 2000 Oct,183(4):887-94.

Meehan RT, Dorsey JK. Pregnancy among patients with systemic lupus erythematosus receiving immunosuppressive therapy. *J Rheumatol.* 1987 Apr,14(2):252-8.

Melamed N, Ben-Haroush A, Pardo J, Chen R, Hadar E, Hod M, et al.. Expectant management of preterm premature rupture of membranes: is it all about gestational age? *Am J Obstet Gynecol.* 2011 Jan,204(1):48. e1-8. doi: 10.1016/j.ajog.2010.08.021. Epub 2010 Nov 11.

Menon R, Fortunato SJ. Fetal membrane inflammatory cytokines: a switching mechanism between the preterm premature rupture of the membranes and preterm labor pathways. *J Perinat Med.* 2004,32(5):391-9.

Menon R, Fortunato SJ. Infection and the role of inflammation in preterm premature rupture of the membranes. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2007 Jun,21(3): 46778. Epub 2007Apr19.

Menon R, Fortunato SJ, Yu J, Milne GL, Sanchez S, Drobek CO, et al.. Cigarette smoke induces oxidative stress and apoptosis in normal term fetal membranes. *Placenta*. 2011 Apr,32(4):317-22. doi: 10.1016/j.placenta.2011.01.015. Epub 2011 Mar 1.

Menon R, Yu J, Basanta-Henry P, Brou L, Berga SL, Fortunato SJ, et al.. Short fetal leukocyte telomere length and preterm prelabor rupture of the membranes. *PLoS One*. 2012,7(2):e31136. doi: 10.1371/journal.pone.0031136. Epub 2012 Feb 13.

Menon R, Boldogh I, Urrabaz-Garza R, Polettini J, Syed TA, Saade GR, et al.. Senescence of primary amniotic cells via oxidative DNA damage. *PLoSOne*. 2013 Dec 27, 8 (12): e 83416. doi: 10.1371/journal.pone.0083416. eCollection 2013.

Menon R. Oxidative stress damage as a detrimental factor in preterm birth pathology. *Front Immunol*. 2014 Nov 12,5:567. doi: 10.3389/fimmu.2014.00567.eCollection 2014.

Menon R, Richardson LS. Preterm prelabor rupture of the membranes: A disease of the fetal membranes. *Semin Perinatol*. 2007 Nov, 41(7):409-19. doi: 10.1053/j.semperi.2017.07.012. Epub2017Aug 12.

Menon R, Richardson LS, Lappas M. Fetal membrane architecture, aging and inflammation in pregnancy and parturition. *Placenta*. 2019 Apr,79:40-45. doi: 10.1016/j.placenta.2018.11.003. Epub 2018 Nov 10.

Mercer BM, Crocker LG, Boe NM, Sibai BM. Induction versus expectant management in premature rupture of the membranes with mature amniotic fluid at 32 to 36 weeks: a randomized trial. *Am J Obstet Gynecol*. 1993 Oct,169(4):775-82.

Mercer BM, Miodovnik M, Thurnau GR, Goldenberg RL, Das AF, Ramsey RD, et al.. Antibiotic therapy for reduction of infant morbidity after preterm premature rupture of the membranes. A randomized controlled trial. National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. *JAMA*. 1997 Sep 24,278(12):989-95.

Mercer BM, Goldenberg RL, Moawad AH, Meis PJ, Iams JD, Das AF, et al.. The preterm prediction study: effect of gestational age and cause of preterm birth on subsequent obstetric outcome. National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. *Am J Obstet Gynecol*. 1999 Nov,181(5 Pt 1):1216-21.

Mercer BM, Goldenberg RL, Meis PJ, Moawad AH, Shellhaas C, Das A, et al.. The PretermPrediction Study: prediction of preterm premature rupture of membranes through clinical findings and ancillary testing. The National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. *Am J Obstet Gynecol*. 2000 Sep,183(3):738-45.

Mercer BM, Goldenberg RL, Das AF, Thurnau GR, Bendon RW, Miodovnik M, et al.. National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. What we have learned regarding antibiotic therapy for the reduction of infant morbidity after preterm premature rupture of the membranes. *Semin Perinatol*. 2003 Jun,27(3):217-30.

Meyer O. Making pregnancy safer for patients with lupus. *Joint Bone Spine*. 2004 May,71(3):178-82.

Michet CJ Jr, McKenna CH, Elveback LR, Kaslow RA, Kurland LT. Epidemiology of systemic lupus erythematosus and other connective tissue diseases in Rochester, Minnesota, 1950 through 1979. *Mayo Clin Proc*. 1985 Feb,60(2):105-13. PMID:3974288.

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

Mogami H, Kishore AH, Shi H, Keller PW, Akgul Y, Word RA. Fetal fibronectin signaling induces matrix metalloproteases and cyclooxygenase-2 (COX-2) in amnion cells and preterm birth in mice. *J Biol Chem*. 2013 Jan 18,288(3):1953-66. doi: 10.1074/jbc.M112.424366. Epub 2012 Nov 26.

Moore RM, Mansour JM, Redline RW, Mercer BM, Moore JJ. The physiology of fetal membrane rupture: insight gained from the determination of physical properties. *Placenta*. 2006 Nov-Dec,27(11-12):1037-51. Epub 2006 Mar 3.

Moroni G, Quaglini S, Banfi G, Caloni M, Finazzi S, Ambroso G, et al.. Pregnancy in lupus nephritis. *Am J Kidney Dis*. 2002 Oct,40(4):713-20.

Moroni G, Ponticelli C. Pregnancy after lupus nephritis. *Lupus*. 2005,14(1):89-94.

Moroni G, Doria A, Giglio E, Tani C, Zen M, Strigini F, et al.. Fetal outcome and recommendations of pregnancies in lupus nephritis in the 21st century. A prospective multicenter study. *J Autoimmun*. 2016 Nov,74:6-12. doi: 10.1016/j.jaut.2016.07.010. Epub 2016 Aug 2.

Moroni G, Doria A, Giglio E, Imbasciati E, Tani C, Zen M, et al.. Maternal outcome in pregnant women with lupus nephritis. A prospective multicenter study. *J Autoimmun*. 2016 Nov,74:194-200. doi: 10.1016/j.jaut.2016.06.012. Epub 2016 Jun 30

Muris C, Girard B, Creveuil C, Durin L, Herlicoviez M, Dreyfus M. Management of premature rupture of membranes before 25 weeks. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2007 Apr,131(2):163-8. Epub 2006 Jul 17.

Murphy BE. Chorionic membrane as an extra-adrenal source of foetal cortisol in human amniotic fluid. *Nature*. 1977 Mar 10,266(5598):179-81.

Normand G, Sens F, Puthet J, Jourde-Chiche N, Lemoine S, Chauveau D, et al.. French Collaborative Group on Lupus Nephritis. Not only disease activity but also chronic hypertension and overweight are determinants of pregnancy outcomes in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2019 Apr,28(4):529-537. doi: 10.1177/0961203319832097. Epub 2019 Feb 24.

Offenbacher S, Boggess KA, Murtha AP, Jared HL, Lieff S, McKaig RG, et al.. Progressive periodontal disease and risk of very preterm delivery. *Obstet Gynecol*. 2006 Jan,107(1):29-36.

Orsi NM, Tribe RM. Cytokine networks and the regulation of uterine function in pregnancy and parturition. *J Neuroendocrinol*. 2008 Apr,20(4):462-9. doi: 10.1111/j.1365-2826.2008.01668.x. Epub 2008 Feb 8.

Osman I, Young A, Ledingham MA, Thomson AJ, Jordan F, Greer IA, et al.. Leukocyte density and pro-inflammatory cytokine expression in human fetal membranes, decidua, cervix and myometrium before and during labour at term. *Mol Hum Reprod*. 2003 Jan,9(1):41-5.

Østensen M, Andreoli L, Brucato A, Cetin I, Chambers C, Clowse ME, et al.. State of the art: Reproduction and pregnancy in rheumatic diseases. *Autoimmun Rev*. 2015 May,14(5): 376-86. doi: 10.1016/j.autrev.2014.12.011. Epub 2014 Dec 30.

Pannu N, Singh R, Sharma S, Chopra S, Bhatnagar A. Altered Tregs and oxidative stress in pregnancy associated lupus. *Adv Rheumatol*. 2019 Aug 14,59(1):38. doi: 10.1186/s42358-019-0082-8.

Park KH, Chaiworapongsa T, Kim YM, Espinoza J, Yoshimatsu J, Edwin S, et al.. Matrix metalloproteinase 3 in parturition, premature rupture of the membranes, and microbial invasion of the amniotic cavity. *J Perinat Med*. 2003,31(1):12-22.

Parks CG, de Souza Espindola Santos A, Barbhuiya M, Costenbader KH. Understanding the role of environmental factors in the development of systemic lupus erythematosus. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2017 Jun,31(3): 306-320. doi: 10.1016/j.berh.2017.09.005. Epub 2017 Oct 21.

Parry S, Strauss JF III. Premature rupture of the fetal membranes. *N Engl J Med*. 1998 Mar 5,338(10):663-70.

Passini R Jr, Cecatti JG, Lajos GJ, Tedesco RP, Nomura ML, Dias TZ, et al.. Brazilian Multicentre Study on Preterm Birth study group. Brazilian multicentre study on preterm birth (EMIP): prevalence and factors associated with spontaneous preterm birth. *PLoS One*. 2014 Oct 9,9(10): e109069. doi: 10.1371/journal.pone.0109069. eCollection 2014.

Pastore DEA, Costa ML, Surita FG. Systemic lupus erythematosus and pregnancy: the challenge of improving antenatal care and outcomes. *Lupus*. 2019 Oct,28(12):1417-1426. doi: 10.1177/0961203319877247. Epub 2019 Sep 24.

Peart E, Clowse ME. Systemic lupus erythematosus and pregnancy outcomes: an update and review of the literature. *Curr Opin Rheumatol*. 2014 Mar,26(2):118-23. doi: 10.1097/BOR.0000000000000030.

Peltier MR. Immunology of term and preterm labor. *Reprod Biol Endocrinol*. 2003 Dec 2,1:122.

Petri M, Howard D, Repke J. Frequency of lupus flare in pregnancy. The Hopkins Lupus Pregnancy Center experience. *Arthritis Rheum*. 1991 Dec,34(12):1538-45.

Petri M. Immunosuppressive drug use in pregnancy. *Autoimmunity*. 2003 Feb,36(1):51-6.



Petri M. The Hopkins Lupus Pregnancy Center: ten key issues in management. *Rheum Dis Clin North Am.* 2007 May,33(2):227-35, v.

Petri MA, van Vollenhoven RF, Buyon J, Levy RA, Navarra SV, Cervera R, et al.. BLISS-52 and BLISS-76 Study Groups. Baseline predictors of systemic lupus erythematosus flares: data from the combined placebo groups in the phase III belimumab trials. *Arthritis Rheum.* 2013 Aug,65(8):2143-53. doi: 10.1002/art.37995.

Polifka JE, Friedman JM. Teratogen update: azathioprine and 6-mercaptopurine. *Teratology.* 2002 May,65(5):240-61.

Prietsch SO, Gonzalez-Chica DA, Cesar JA, Mendoza-Sassi RA. Unplanned pregnancy in Southern Brazil: prevalence and associated factors. *Cad Saude Publica* 2011, 27(10): 1906–1916.

Rahman FZ, Rahman J, Al Suleiman SA, Rahman MS. Pregnancy outcome in lúpus nephropathy. *Arch Gynecol Obstet.* 2005 Mar,271(3):222-6. Epub 2004Mar30.

Ramsey PS, Lieman JM, Brumfield CG, Carlo W. Chorioamnionitis increases neonatal morbidity in pregnancies complicated by preterm premature rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol.* 2005 Apr,192(4):1162-6.

Rees F, Doherty M, Grainge M, Lanyon P, Davenport G, Zhang W. Burden of Comorbidity in Systemic Lupus Erythematosus in the UK, 1999-2012. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2016 Jun,68(6):819-27. doi: 10.1002/acr.22751.

Regan JA, Chao S, James LS. Premature rupture of membranes, preterm delivery, and group B streptococcal colonization of mothers. *Am J Obstet Gynecol.* 1981 Sep 15,141(2):184-6.

Reichlin M, Van Venrooij WJ. Autoantibodies to the URNP particles: relationship to clinical diagnosis and nephritis. *Clin Exp Immunol.* 1991 Feb,83(2):286-90.

Reti NG, Lappas M, Riley C, Wlodek ME, Permezel M, Walker S, et al.. Why do membranes rupture at term ? Evidence of increased cellular apoptosis in the supracervical fetal membranes. *Am J Obstet Gynecol.* 2007 May,196(5): 484.e1-10.

Richardson LS, Vargas G, Brown T, Ochoa L, Sheller-Miller S, Saade GR, et al.. Discovery and Characterization of Human Amniochorionic Membrane Microfractures. *Am J Pathol.* 2017 Dec,187(12):2821-30. doi: 0.1016/j.ajpath.2017.08.019. Epub 2017 Sep 20.

Riddick DH, Maslar IA. The transport of prolactin by human fetal membranes. *J Clin Endocrinol Metab.* 1981 Feb,52(2):220-4.

Rodrigues BC, Lacerda MI, Ramires de Jesús GR, Cunha Dos Santos F, Ramires de Jesús N, Levy RA, Klumb EM. The impact of different classes of lupus nephritis on maternal and fetal outcomes: a cohort study of 147 pregnancies. *Lupus.* 2019 Apr;28(4):492-500. doi:10.1177/0961203319829825. Epub 2019 Feb 18.

Romero R, Ghidini A, Mazor M, Behnke E. Microbial invasion of the amniotic cavity in premature rupture of membranes. *Clin Obstet Gynecol.* 1991 Dec,34(4):769-78.

Romero R, Chaiworapongsa T, Espinoza J, Gomez R, Yoon BH, Edwin S, et al.. Fetal plasma MMP-9 concentrations are elevated in preterm premature rupture of the membranes. *Am J Obstet Gynecol.* 2002 Nov,187(5):1125-30.

Romero R, Chaiworapongsa T, Alpay Savasan Z, Xu Y, Hussein Y, Dong Z, et al.. Damage-associated molecular patteRN (DAMPs) in preterm labor with intact membranes and preterm PROM: a study of the alarmin HMGB1. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2011 Dec,24(12):1444-55. doi: 10.3109/14767058.2011.591460. Epub 2011 Sep 29.

Romero R, Chaiworapongsa T, Savasan ZA, Hussein Y, Dong Z, Kusanovic JP, et al.. Clinical chorioamnionitis is characterized by changes in the expression of the alarmin HMGB1 and one of its receptors, sRAGE. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2012 Jun,25(6):558-67. doi: 10.3109/14767058.2011.599083.

Romero R, Miranda J, Chaiworapongsa T, Korzeniewski SJ, Chaemsaihong P, Gotsch F, et al.. Prevalence and clinical significance of sterile intra-amniotic inflammation in patients with preterm labor and intact membranes. *Am J Reprod Immunol.* 2014 Nov,72(5):458-74. doi: 10.1111/aji.12296. Epub 2014 Jul 31.

Ronzoni S, Steckle V, D'Souza R, Murphy KE, Lye S, Shynlova O. Cytokine Changes in Maternal Peripheral Blood Correlate with Time-to-Delivery in Pregnancies Complicated by Premature Prelabor Rupture of the Membranes. *Reprod Sci.* 2019 Sep,26(9):1266-1276. doi: 10.1177/1933719118815590. Epub 2018 Dec 12.

Rosen T, Kuczynski E, O'Neill LM, Funai EF, Lockwood CJ. Plasma levels of thrombin-antithrombin complexes predict preterm premature rupture of the fetal membranes. *J Matern Fetal Med.* 2001 Oct,10(5):297-300.

Rouse DJ, Owen J, Hauth JC. Criteria for failed labor induction: prospective evaluation of a standardized protocol. *Obstet Gynecol.* 2000 Nov,96(5 Pt 1):671-7.

Rouse DJ, Weiner SJ, Bloom SL, Varner MW, Spong CY, Ramin SM, et al.. Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development (NICHD) Maternal-Fetal Medicine Units Network (MFMU). Failed labor induction: toward an objective diagnosis. *Obstet Gynecol.* 2011 Feb,117(2 Pt 1):267-72. doi: 10.1097/AOG.0b013e318 207887a.

Ruiz-Irastorza G, Lima F, Alves J, Khamashta MA, Simpson J, Hughes GR, et al.. Increased rate of lupus flare during pregnancy and the puerperium: a prospective study of 78 pregnancies. *Br J Rheumatol.* 1996 Feb,35(2):133-8.

Ruiz-Irastorza G, Khamashta MA. Evaluation of systemic lupus erythematosus activity during pregnancy. *Lupus.* 2004,13(9):679-82.

Ruiz-Irastorza G, Khamashta, MA. Lupus and pregnancy: integrating clues from the bench and bedside. *Eur J Clin Invest* 2011, 41(6): 672-8.

Saavedra MA, Cruz-Reyes C, Vera-Lastra O, Romero GT, Cruz-Cruz P, Arias-Flores R, et al.. Impact of previous lupus nephritis on maternal and fetal outcomes during pregnancy. *Clin Rheumatol.* 2012 May,31(5):813-9. doi: 10.1007/s10067-012-1941-4. Epub 2012 Jan 27.

- Saavedra MA, Sánchez A, Morales S, Ángeles U, Jara LJ. Azathioprine during pregnancy in systemic lupus erythematosus patients is not associated with poor fetal outcome. *Clin Rheumatol*. 2015 Jul,34(7):1211-6. doi: 10.1007/s10067-015-2987-x. Epub 2015 Jun 7.
- Sanchez-Guerrero J, Karlson EW, Liang MH, Hunter DJ, Speizer FE, Colditz GA. Past use of oral contraceptives and the risk of developing systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1997 May,40(5):804-8.
- Schmidt W. The amniotic fluid compartment: the fetal habitat. *Adv Anat Embryol Cell Biol*. 1992, 127:1-100.
- Schucker JL, Mercer BM. Mid trimester premature rupture of the membranes. *Semin Perinatol*. 1996 Oct,20(5):389-400.
- Schwartz WJ 3rd, Christensen HD, Carey JC, Rayburn WF, Gonzalez C. Systemic administration of betamethasone delays endotoxin-induced preterm labor in the murine model. *Am J Obstet Gynecol*. 2003 Feb,188(2):439-43.
- Simard JF, Chaichian Y, Rossides M, Wikstrom AK, Shaw GM, Druzin ML. Preterm Delivery Phenotypes in Systemic Lupus Erythematosus Pregnancies. *Am J Perinatol*. 2019 Jul,36(9):964-968. doi: 10.1055/s-0038-1675648. Epub 2018 Nov 26.
- Simon CE, Grobman WA. When has na induction failed? *Obstet Gynecol*. 2005 Apr,105(4):705-9.
- Sippell WG. Unconjugated cortisol and corticosterone levels in amniotic fluid. *Am J Obstet Gynecol*. 1981 Jun 1,140(3):353-4.
- Smith R. Parturition. *N Engl J Med*. 2007 Jan 18,356(3):271-83.
- Smith JA, Park S, Krause JS, Banik NL. Oxidative stress, DNA damage, and the telomeric complex as therapeutic targets in acute neurodegeneration. *Neurochem Int*. 2013 Apr,62(5):764-75. doi: 10.1016/j.neuint.2013.02.013. Epub 2013 Feb 17.
- Smyth A, Oliveira GH, Lahr BD, Bailey KR, Norby SM, Garovic VD. A systematic review and meta-analysis of pregnancy outcomes in patients with systemic lupus erythematosus and lupus nephritis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010 Nov,5(11):2060-8. doi: 10.2215/CJN.00240110. Epub 2010 Aug 5.
- Stanhope TJ, White WM, Moder KG, Smyth A, Garovic VD. Obstetric nephrology: lúpus and lúpus nephritis in pregnancy. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2012 Dec,7(12):2089-99. doi:10.2215/CJN.12441211. Epub 2012 Aug 9.
- Strickland FM, Li Y, Johnson K, Sun Z, Richardson BC. CD4(+) T cells epigenetically modified by oxidative stress cause lupus-like autoimmunity in mice. *J Autoimmun*. 2015 Aug,62:75-80. doi: 10.1016/j.jaut.2015.06.004. Epub 2015 Jul 9.
- Sun K, Yang K, Challis JR. Differential expression of 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase types 1 and 2 in human placenta and fetal membranes. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997 Jan,82(1):300-5.

Sun K, Ma R, Cui X, Campos B, Webster R, Brockman D, et al.. Glucocorticoids induce cytosolic phospholipase A2 and prostaglandin H synthase type 2 but not microsomal prostaglandin E synthase (PGES) and cytosolic PGES expression in cultured primary human amnion cells. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003 Nov,88(11):5564-71.

Tandon A, Ibañez D, Gladman DD, Urowitz MB. The effect of pregnancy on lupus nephritis. *Arthritis Rheum.* 2004 Dec,50(12):3941-6.

Tang D, Shi Y, Jang L, Wang K, Xiao W, Xiao X. Heat shock response inhibits release of high mobility group box 1 protein induced by endotoxin in murine macrophages. *Shock.* 2005 May,23(5):434-40.

Tanswell AK, Worthington D, Smith BT. Human amniotic membrane corticosteroid 11-oxidoreductase activity. *J Clin Endocrinol Metab.* 1977 Oct,45(4):721-5.

Taysi S, Gul M, Sari RA, Akcay F, Bakan N. Serum oxidant/antioxidant status of patients with systemic lupus erythematosus. *Clin Chem Lab Med.* 2002 Jul,40(7):684-8.

Tedeschi SK, Guan H, Fine A, Costenbader KH, Bermas B. Organ-specific systemic lupus erythematosus activity during pregnancy is associated with adverse pregnancy outcomes. *Clin Rheumatol.* 2016 Jul,35(7):1725-32. doi: 10.1007/s10067-016-3270-5. Epub 2016 May 11.

Tincani A, Bazzani C, Zingarelli S, Lojacono A. Lupus and the antiphospholipid syndrome in pregnancy and obstetrics: clinical characteristics, diagnosis, pathogenesis, and treatment. *Semin Thromb Hemost.* 2008 Apr,34(3):267-73. doi: 10.1055/s-0028-1082270.

Treadwell MC, Bronsteen RA, Bottoms SF. Prognostic factors and complication rates for cervical cerclage: a review of 482 cases. *Am J Obstet Gynecol.* 1991 Sep,165(3):555-8.

Urowitz MB, Gladman DD, Farewell VT, Stewart J, McDonald J. Lupus and pregnancy studies. *Arthritis Rheum.* 1993 Oct,36(10):1392-7.

Urowitz MB, Gladman DD, Farewell VT, Stewart J, McDonald J. Lupus and pregnancy studies. *Arthritis Rheum.* 1993 Oct,36(10):1392-7.

Vadillo-Ortega F, Sadowsky DW, Haluska GJ, Hernandez-Guerrero C, Guevara-Silva R, Gravett MG, Novy MJ. Identification of matrix metalloproteinase-9 in amniotic fluid and amniochorion in spontaneous labor and after experimental intrauterine infection or interleukin-1 beta infusion in pregnant rhesus monkeys. *Am J Obstet Gynecol.* 2002 Jan,186(1):128-38.

Vera-Lastra O, Jara LJ, Espinoza LR. Prolactin and autoimmunity. *Autoimmun Rev.* 2002 Dec,1(6):360-4.

Viktil KK, Engeland A, Furu K. Outcomes after anti-rheumatic drug use before and during pregnancy: a cohort study among 150,000 pregnant women and expectant fathers. *Scand J Rheumatol.* 2012 May,41(3):196-201. doi: 10.3109/03009742.2011.626442. Epub 2012 Mar 9.

Vinet E, Clarke AE, Gordon C, Urowitz MB, Hanly JG, Pineau CA, et al.. Decreased live births in women with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011 Jul,63(7):1068-72. doi: 10.1002/acr.20466.

Wallenius M, Salvesen KÅ, Daltveit AK, Skomsvoll JF. Systemic lupus erythematosus and outcomes in first and subsequent births based on data from a national birth registry. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2014 Nov,66(11):1718-24. doi: 10.1002/acr.22373.

Wang W, Guo C, Zhu P, Lu J, Li W, Liu C, et al.. Phosphorylation of STAT3 mediates the induction of cyclooxygenase-2 by cortisol in the human amnion at parturition. *Sci Signal*. 2015 Oct 27,8(400):ra106. doi: 10.1126/scisignal.aac6151.

Wang W, Liu C, Sun K. Induction of Amnion Epithelial Apoptosis by Cortisol via tPA/Plasmin System. *Endocrinology*. 2016 Nov,157(11):4487-4498. Epub 2016 Oct 3.

Ward MM, Sundaramurthy S, Lotstein D, Bush TM, Neuwelt CM, Street RL Jr. Participatory patient-physician communication and morbidity in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2003 Dec 15,49(6):810-8.

Waters TP, Mercer BM. The management of preterm premature rupture of the membranes near the limit of fetal viability. *Am J Obstet Gynecol*. 2009 Sep,201(3):230-40. doi: 10.1016/j.ajog.2009.06.049.

Waters TP, Mercer B. Preterm PROM: prediction, prevention, principles. *Clin Obstet Gynecol*. 2011 Jun,54(2):307-12. doi: 10.1097/GRF.0b013e318217d4d3.

Wing DA, Fassett MJ, Getahun D. Acute pyelonephritis in pregnancy: an 18-year retrospective analysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2014 Mar,210(3): 219.e1-6. doi: 10.1016/j.ajog.2013.10.006. Epub 2013 Oct 5.

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

Wu J, Ma J, Bao C, Di W, Zhang WH. Pregnancy outcomes among Chinese women with and without systemic lupus erythematosus: a retrospective cohort study. *BMJ Open*. 2018 Apr 13,8(4): e020909. doi: 10.1136/bmjopen-2017-020909.

Xu P, Alfaidy N, Challis JR. Expression of matrix metalloproteinase (MMP)-2 and MMP-9 in human placenta and fetal membranes in relation to preterm and term labor. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002 Mar,87(3):1353-61.

Yang H, Wang H, Czura CJ, Tracey KJ. The cytokine activity of HMGB1. *J Leukoc Biol*. 2005 Jul,78(1):1-8. Epub 2005 Feb 25.

Yang Z, Guo C, Zhu P, Li W, Myatt L, Sun K. Role of glucocorticoid receptor and CCAAT/enhancer-binding protein alpha in the feed-forward induction of 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 expression by cortisol in human amnion fibroblasts. *J Endocrinol*. 2007 Nov,195(2):241-53.

Yang H, Liu H, Xu D, Zhao L, Wang Q, Leng X, et al.. Pregnancy-related systemic lupus erythematosus: clinical features, outcome and risk factors of disease flares a case control study. *PLoS One*. 2014 Aug 13,9(8): e104375. doi: 10.1371/journal.pone.0104375. eCollection 2014.

Yasmeen S, Wilkins EE, Field NT, Sheikh RA, Gilbert WM. Pregnancy outcomes in women with systemic lupus erythematosus. *J Matern Fetal Med*. 2001 Apr,10(2):91-6.

Yeast JD. Preterm premature rupture of the membranes before viability. *Clin Perinatol*. 2001 Dec,28(4):849-60.

Yoshida Y, Manabe Y. Different characteristics of amniotic and cervical collagenous tissue during pregnancy and delivery: a morphologic study. *Am J Obstet Gynecol*. 1990 Jan,162(1):190-3.

Yousef Yengej FA, van Royen-Kerkhof A, Derksen RHW, Fritsch-Stork RDE. The development of offspring from mothers with systemic lupus erythematosus. A systematic review. *Autoimmun Rev*. 2017 Jul,16(7):701-711. doi: 10.1016/j.autrev.2017.05.005. Epub 2017 May 4.

Zakar T, Hirst JJ, Mijovic JE, Olson DM. Glucocorticoids stimulate the expression of prostaglandin endoperoxide H synthase-2 in amnion cells. *Endocrinology*. 1995 Apr,136(4):1610-9.

Zicari A, Centonze C, Realacci M, Buchetti B, Pietropolli A, Ticconi C. Estradiol 17-beta and progesterone modulate inducible nitric oxide synthase and high mobility group box 1 expression in human endometrium. *Reprod Sci*. 2008 Jul,15(6):559-66. doi: 10.1177/1933719107312560. Epub 2008 May 15.

Zulman JI, Talal N, Hoffman GS, Epstein WV. Problems associated with the management of pregnancies in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 1980 Jan-Feb,7(1):37-49.

Zusman EZ, Sayre EC, Aviña-Zubieta JA, De Vera MA. Pattern of medication use before, during and after pregnancy in women with systemic lupus erythematosus: a population-based cohort study. *Lupus*. 2019 Sep,28(10):1205-1213. doi: 10.1177/0961203319863111. Epub 2019 Jul 16.

## APÊNDICE A - Roteiro da coleta de dados das gestantes portadoras de LES

Avaliação evolutiva da gestação em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico

### **1 - Identificação:**

Nome \_\_\_\_\_

Prontuário \_\_\_\_\_

Data de nascimento \_\_\_ / \_\_\_ / \_\_\_ Estado civil \_\_\_\_\_

Naturalidade \_\_\_\_\_

Endereço \_\_\_\_\_

Bairro \_\_\_\_\_ Cidade \_\_\_\_\_ CEP \_\_\_\_\_

Telefone \_\_\_\_\_

Data do preenchimento \_\_\_ / \_\_\_ / \_\_\_

Avaliação de Nível Social pela ABEP: \_\_\_\_\_,

Renda per capita em US\$: \_\_\_\_\_, Nº de anos de estudo: \_\_\_\_\_

Cor da pele: branca ( ), parda ( ), negra ( ), amarela ( ), indígena ( ),

Outra ( ) \_\_\_\_\_

Local de acompanhamento do LES até a gestação: \_\_\_\_\_

Idade gestacional no momento de início do Pré-natal na UERJ \_\_\_\_\_ semanas.

Tempo de remissão do LES antes da concepção: \_\_\_\_\_ meses,

Gestação Programada: ( )

Atividade da doença no momento da concepção: ( ) - Cutânea: ( ),

Articular ( ), Pleuris ( ), Pericardite ( ), AHAI ( ), Trombocitopenia ( ), Neuropsiquiátricas: ( ), Renais: ( )

### **2 - Manifestações Clínicas: (em qualquer momento):**

Data do início dos sintomas: \_\_\_ / \_\_\_ / \_\_\_,

Data do diagnóstico: \_\_\_ / \_\_\_ / \_\_\_, SLICC-DI ( / / ): \_\_\_\_\_

Eritema malar: ( ) Lesão discóide: ( ), Úlcera oral: ( ),

Fotossensibilidade: ( ), Poliartrite: ( ), Pleuris: ( ), Pericardite: ( ),

Ascite: ( ), Neuropsiquiátricas ( ), Renais: ( ) - Classe Histológica: \_\_\_\_\_

OU tipo de manifestação: PTNúria > 1 gr. ( ), IRA ( ), S. Nefrótica: ( ),

Hematológicas: ( ) - Tipo: AHAI ( ), Leucopenia < 4000/mm<sup>3</sup>, em > 2 ocasiões ( ), Linfopenia < 1000/mm<sup>3</sup>, em > 2 ocasiões ( ), Trombocitopenia < 100 000/mm<sup>3</sup> na ausência de medicamentos ofensivos ( ),

Imunológicas: anti-DNA nativo ( ), anti-Sm ( ), anti-SS-A (Ro) ( ), anti-SS-B (La) ( ), anticardiolipina ( ) \_\_\_\_\_, VDRL Falso + ( ), complemento -C3 ou C4 ou CH 50 ou CH 100 ( ), FAN ( ) Título: \_\_\_\_\_

Padrão: \_\_\_\_\_

SAF Associada: ( )

Evento Clínico: \_\_\_\_\_

Anticardiolipina ( ) Subtipo: \_\_\_\_\_ Valor: \_\_\_\_\_ data: \_\_\_\_\_

LAC ( ) data: \_\_\_\_\_

Evento Obstétrico: \_\_\_\_\_

Anticardiolipina ( ) Subtipo: \_\_\_\_\_ Valor: \_\_\_\_\_ data: \_\_\_\_\_

LAC ( ) data: \_\_\_\_\_

### **3 – Medicamentos em uso no início do pré-natal:**

Prednisona (Classe C/D): ( ) dose diária: \_\_\_\_\_mg

Uso nos últimos 3 meses: ( )

Hidroxicloroquina (Classe C): ( ) dose diária: \_\_\_\_\_mg

Uso nos últimos 3 meses: ( )

Azatioprina (Classe D): ( ) dose diária: \_\_\_\_\_mg

Uso nos últimos 3 meses: ( )

Metotrexato: (Classe X): ( ) dose diária: \_\_\_\_\_mg,

Suspensão ( ) – IG: \_\_\_\_\_sem. , Uso últimos 3 meses: ( )

Micofenolato mofetil (Classe X): ( ) dose diária: \_\_\_\_\_mg,

Suspensão ( ) – IG: \_\_\_\_\_sem. , Uso últimos 3 meses: ( )

Ciclofosfamida i.v. (Classe D): ( ) dose por infusão: \_\_\_\_\_mg

Início: \_\_/\_\_/\_\_ última infusão: \_\_/\_\_/\_\_

AAS (Classe D): ( ) dose diária: \_\_\_\_\_mg,

Cálcio: \_\_\_\_, Vit. D: \_\_\_\_,

Inibidores da ECA (Classe X): ( ) dose diária: \_\_\_\_\_mg,

Substância: \_\_\_\_\_, suspensão ( )- IG: \_\_\_\_\_sem.

Antagonistas da ATII (Classe B/D): ( ) dose diária: \_\_\_\_\_mg,

Substância: \_\_\_\_\_, suspensão ( )- IG: \_\_\_\_\_sem.

Diuréticos (Classe D): ( ) dose diária: \_\_\_\_\_mg,

Substância: \_\_\_\_\_, suspensão ( )- IG: \_\_\_\_\_sem.

Outros medicamentos: \_\_\_\_\_

### **4-Evolução durante gestação:**

Atividade durante a gravidez: ( )



SLEPDAI no início da gravidez: \_\_\_\_\_ ( \_\_\_ / \_\_\_ / \_\_\_ )

SLEPDAI no final da gravidez: \_\_\_\_\_ ( \_\_\_ / \_\_\_ / \_\_\_ )

Reativação: ( )

Cutânea: ( ), Articular ( ), Pleuris ( ), Pericardite ( ), AHAI ( ), Trombocitopenia ( ), Neuropsiquiátricas: ( ), Renal: ( )

( ) proteinúria R P/C \_\_\_\_\_, PTNÚRIA/24 H: \_\_\_\_\_ - 1º trimestre

( ) proteinúria R P/C \_\_\_\_\_, PTNÚRIA/24 H: \_\_\_\_\_ - 2º trimestre

( ) proteinúria R P/C \_\_\_\_\_, PTNÚRIA/24 H: \_\_\_\_\_ - 3º trimestre

( ) cilindrúria (hemático, leucocitário, granular, tubular ou misto) – ( ) microscopia de fase

( ) Dismorfismo eritrocitário - ( ) microscopia de fase

( ) outras alterações no EAS \_\_\_\_\_, ( ) microscopia de fase

( ) creatinina antes (até 90 dias) da gestação: \_\_\_\_\_ mg/dl, ( ) creatinina após (até 90 dias) a gestação: \_\_\_\_\_ mg/dl,

### **Complicações:**

Infecção: ( ) – Local: \_\_\_\_\_

Nº de internações por complicações **não** relacionadas ao LES: ( ),

Período da internação: \_\_\_ semanas

Nº de internações por complicações relacionadas ao LES: ( ),

Período da internação: \_\_\_ semanas

Motivo: \_\_\_\_\_

OBS: Internação por causa administrativa? Especificar \_\_\_\_\_

### **5 – Antecedentes obstétricos:**

#### **Pré-diagnóstico de LES (sintomas):**

Ab. Espontâneo: \_\_\_\_\_ ( ) 1º.tri - ≤ 14sem ( ) 2º. tri > 14 sem

Parto termo (n) – \_\_\_\_\_ vivo \_\_\_\_\_ natimorto \_\_\_\_\_ neomorto

Parto Prematuro (n): \_\_\_\_\_ vivo \_\_\_\_\_ natimorto \_\_\_\_\_ neomorto

Malformação \_\_\_\_\_ Hipertensão/Pré-eclâmpsia ( ) CIUR ( ) Peso ao nascer \_\_\_\_\_ IG ao nascer \_\_\_\_\_

#### **Pós-diagnóstico de LES (sintomas):**

Ab. Espontâneo: \_\_\_\_\_ ( ) 1º.tri - ≤ 14sem ( ) 2º. tri > 14 sem

Parto termo (n) – \_\_\_\_\_ vivo \_\_\_\_\_ natimorto \_\_\_\_\_ neomorto

Parto Prematuro (n): \_\_\_\_\_ vivo \_\_\_\_\_ natimorto \_\_\_\_\_ neomorto

Malformação \_\_\_\_\_ Hipertensão/Pré-eclâmpsia ( ) CIUR ( ) Peso ao nascer \_\_\_\_\_ IG ao nascer \_\_\_\_\_

**6 – Gestação atual:****Abortamento:**

Espontâneo ( ) IG \_\_\_\_ sem. Complicação: \_\_\_\_\_

**Pré-natal:**

Nº de consultas \_\_\_\_\_

Oligodramnia: ( ) IG: \_\_\_\_ sem CIUR: ( ) IG: \_\_\_\_ sem

RPMO: ( ) IG: \_\_\_\_ sem

Pré-eclâmpsia: ( ) IG: \_\_\_\_ sem S. HELLP: ( ) IG: \_\_\_\_ sem

DPP: ( ) IG: \_\_\_\_ sem

HAS gestacional: ( ) IG: \_\_\_\_ sem Diabetes: ( ) Gest. / ( ) Tipo I /

( ) Tipo II

Último Doppler (antes do parto): Norm. ( ) Centralizado ( ) D Zero ( ) D reversa ( ) DV alterado ( ) IG  
\_\_\_\_ sem

Última CTG: ( ) Reativo ( ) Ñ Retativo ( ) Comp ( ) Lisa Dip III ( ) Dip II ( )

**7 - Medicamentos em uso no fim do pré-natal:**

Prednisona (Classe C/D): ( ) dose diária: \_\_\_\_ mg

Uso nos últimos 3 meses: ( )

Hidroxicloroquina (Classe C): ( ) dose diária: \_\_\_\_ mg

Uso nos últimos 3 meses: ( )

Azatioprina (Classe D): ( ) dose diária: \_\_\_\_ mg

Uso nos últimos 3 meses: ( )

AAS (Classe D): ( ) dose diária: \_\_\_\_ mg,

Cálcio: \_\_\_\_, Vit. D: \_\_\_\_,

Outros medicamentos: \_\_\_\_\_

**8 - Parto:**

Data: \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_

Início: ( ) Esp ( ) Induzido – Método \_\_\_\_\_ ( ) Ces. Elet.

Indicação: \_\_\_\_\_

Término: ( ) Vag ( ) Ces. Indic. \_\_\_\_\_

IG \_\_\_\_\_ sem    Peso: \_\_\_\_\_ g    Ballard \_\_\_\_\_ sem

Classif: ( ) PIG ( ) AIG ( ) GIG      Sexo: ( ) M ( ) F

APGAR: 1° \_\_\_\_\_ 5° \_\_\_\_\_

( ) betametasona - nº de doses: \_\_\_\_\_ ( ) dexametasona - nº de doses: \_\_\_\_\_

**Registro do RN:** \_\_\_\_\_

Memb. Hialina: ( )    Respirador: ( )    Asfixia: ( )      Infec. Cong.: ( )    Infec. Adq.: ( )

Lúpus Neonatal ( )    Pele ( )    Coração ( )    Fígado ( )    Hematológica ( )

UTI: ( )    Tempo \_\_\_\_\_ dias      Malformação ( )

Tempo de permanência no berçário \_\_\_\_\_ dias

Óbito: ( )    Causa \_\_\_\_\_

**9 - Puerpério:**

Normal ( )    Infecção ( )

Atividade: ( ) - Cutânea: ( ), Articular ( ), Pleuris ( ), Pericardite ( ), AHAI ( ), Trombocitopenia ( ),  
Neuropsiquiátricas: ( ), Renais: ( )

Outro: \_\_\_\_\_

**APÊNDICE B - Termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE)- Avaliação da evolução e desfecho da gestação de pacientes com lúpus eritematoso sistêmico**

Nome: \_\_\_\_\_ Idade: \_\_\_\_\_ anos.

Data: \_\_\_ / \_\_\_ / \_\_\_ Data de Nac.: \_\_\_ / \_\_\_ / \_\_\_

Doc. de Identidade: \_\_\_\_\_

Endereço: \_\_\_\_\_

CEP: \_\_\_\_\_

Telefones: \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_

Você está sendo convidada a participar deste projeto porque está sendo atendida pelo serviço de Obstetrícia e Reumatologia do Hospital Universitário Pedro Ernesto. Este projeto tem por objetivo principal estudar a evolução e o desfecho das gestações de mulheres com lúpus eritematoso sistêmico (LES).

Para participar, é preciso responder a um questionário e caso necessário, ter coletada amostra de sangue e/ou urina para exames complementares. Este estudo será desenvolvido por médicos do Hospital Universitário Pedro Ernesto (HUPE).

A participação neste estudo não é obrigatória e, mesmo aceitando participar, você poderá sair do estudo a qualquer momento, sem que isto leve a alguma punição ou restrição no seu tratamento. Todos os dados deste estudo serão mantidos em segredo, mas poderão ser publicados em revistas científicas sem qualquer identificação dos participantes.

Participando deste estudo, você terá nenhum custo diferente dos que já vinha tendo com o seu tratamento e também não terá qualquer custo com os exames que poderão ser realizados. Participando deste estudo você também não receberá qualquer tratamento diferenciado em relação às outras pacientes acompanhadas no HUPE.

Qualquer dúvida antes, durante ou após o estudo poderá ser esclarecida pelo seu médico assistente e/ou médicos responsáveis pelo estudo.

Declaro que concordei em participar deste projeto, de acordo com os esclarecimentos acima:

Nome: \_\_\_\_\_

Assinatura: \_\_\_\_\_

Médicos responsáveis pelo projeto:

Dr Evandro M. Klumb (tel: 2868 8216), Dr. Nilson R. de Jesús (tel: 2868 8451), Dr. Guilherme R. R. de Jesús (tel: 2868 8451), Dra. Marcela I. L. Ávila (tel: 2868 8451), Dra. Bruna C. Rodrigues (tel: 2868 8451), Dra Flávia Cunha dos Santos (tel: 2868 8451).

Comitê de ética em Pesquisa do HUPE: (tel: 2868 8253).

Testemunha: \_\_\_\_\_ Testemunha: \_\_\_\_\_

Nome: \_\_\_\_\_ Nome: \_\_\_\_\_

## ANEXO A – ESCORE DE SLEPDAI

Descrição	Definição	Pontos
Convulsão	Início recente. Excluir infecção metabólica ou causas devido ao medicamento. <b><u>Excluir eclâmpsia.</u></b>	8
Psicose	Capacidade alterada para função em atividade normal devido a distúrbio severo na percepção da realidade. Inclui alucinação, incoerência, perda marcante de associações, empobrecimento do conteúdo do pensamento, pensamento ilógico marcante, comportamento bizarro, desorganizado ou catatônico. Excluir uremia e causas devido ao medicamento.	8
Síndrome cerebral orgânica	Função mental alterada com orientação prejudicada, memória ou outra função intelectual com início rápido e características clínicas instáveis. Inclui estado alterado da consciência com redução da capacidade de foco e incapacidade de manter a atenção no ambiente mais pelo menos 2 dos seguintes: distúrbio de percepção, fala incoerente, insônia ou sonolência durante o dia ou aumento ou diminuição da atividade psicomotora. Excluir causas devido ao medicamento, infecção ou metabólicas.	8
Distúrbio visual	Alterações retinianas de LES. Incluir corpos citóides, hemorragia retiniana, exsudato seroso ou hemorragia na coróide, ou neurite óptica. Excluir causas devido ao medicamento, infecção ou hipertensão.	8
Distúrbio dos nervos cranianos	Novo começo de neuropatia motora ou sensorial comprometendo nervos cranianos. <b><u>Excluir paralisia de Bell.</u></b>	8
Dor de cabeça lúpica	Dor de cabeça severa persistente, pode ser enxaqueca, mas não deve ser responsiva à analgesia narcótica. <b><u>Excluir pré-eclâmpsia.</u></b>	8
Acidente vascular cerebral (AVC)	Novo início de acidente(s) vascular(es) cerebral(is). Excluir arteriosclerose. <b><u>Excluir eclâmpsia.</u></b>	8
Vasculite	Ulceração, gangrena, nódulos moles dos dedos, infarto periungueal, hemorragia <i>splinter</i> , ou biópsia ou arteriografia de vasculite. <b><u>Não considerar eritema palmar.</u></b>	8
Artrite	Mais de 2 articulações com dor e sinais de inflamação (isto é, sensibilidade, inchaço e efusão). <b><u>Não considerar derrame nos joelhos</u></b>	4
Miosite	Músculo proximal dolorido ou fraqueza associada com aldolase ou creatina fosfoquinase elevada, ou alterações de eletromiograma, ou uma biópsia apresentando miosite.	4
cilindros urinários	Cilindros de hemácias ou heme-granular	4
Hematúria	> 5 hemácias por campo. Excluir cálculo, infecção ou outras causas. <b><u>Excluir cistite ou cilindros hemáticos vaginais originados de patologias placentárias.</u></b>	4
Proteinúria	> 0,5 g por 24 horas. Novo início ou aumento recente de mais que 0,5 g por 24 horas. <b><u>Excluir pré-eclâmpsia.</u></b>	4
Piúria	> 5 leucócitos por campo. Excluir infecção.	4
Nova erupção	Novo início ou recorrência de erupção do tipo inflamatório. <b><u>Não considerar cloasma.</u></b>	2
Alopecia	Novo início ou recorrência de perda anormal de cabelo difusa ou em placa. <b><u>Não considerar alopecia puerperal.</u></b>	2
Ulceras na mucosa	Novo início ou recorrência de ulcerações nasais ou orais.	2
Pleurisia	Dor torácica pleurítica com atrito pleural ou efusão ou espessamento pleural. <b><u>Hiperventilação pode ser secundário a progesterona, dispnéia secundário ao aumento do útero</u></b>	2
Pericardite	Dor pericárdica com pelo menos 1 dos seguintes: efusão de atrito ou confirmação por eletrocardiograma.	2
Baixo complemento	Diminuição no CH50, C3 ou C4 abaixo do limite mínimo do normal para exame de laboratório. <b><u>Aceitar queda de 25%</u></b>	2
Ligação ao DNA aumentada	Ligação > 25 % pelo ensaio de Farr ou acima da faixa normal para exame de laboratório.	2
Febre	> 38 °C. Excluir causas infecciosas.	1
Trombocitopenia	< 100 000 plaquetas por mm <sup>3</sup> <b><u>Excluir pré-eclâmpsia, HELLP, trombocitopenia gestacional.</u></b>	1
Leucopenia	< 3000 leucócitos por mm <sup>3</sup> . Excluir causas devido ao medicamento. <b><u>Considerar &lt;1000 linfócitos por mm<sup>3</sup></u></b>	1

## ANEXO B – SDI

Nome \_\_\_\_\_

Prontuário \_\_\_\_\_

	Escore	Paciente	Data
<b>Ocular</b> Catarata	1		
Mudança na retina ou atrofia óptica	1		
<b>Neuropsiquiátrico</b> Déficit cognitivo*	1		
Convulsões tratadas por 6m	1		
AVC (score 2>1)	1 (2)		
Neuropatia craniana ou periférica (exceto óptica)	1		
Mielite transversa	1		
<b>Renal</b> TFG medida ou estimada < 50%	1		
Proteinúria > 3,5 g/24horas	1		
OU			
Doença renal terminal (aguardando diálise ou transplante)	3		
<b>Pulmonar</b> Hipertensão pulmonar (HVD ou P2 > A2 )	1		
Fibrose pulmonar (exame físico ou radiográfico)	1		
Síndrome dos pulmões encolhidos	1		
Fibrose pleural (radiográfico)	1		
Infarto pulmonar (radiográfico)	1		
<b>Cardiovascular</b> Angina ou cirurgia de revascularização miocárdica	1		
IAM (score 2 se > 1)	1 (2)		
Cardiomiopatia (disfunção ventricular)	1		
Doença Valvar (sopro sistólico ou sopro diastólico > 3/6)	1		
Pericardite por 6m ou pericardiectomia	1		
<b>Vascular periférico</b> Claudicação por 6m	1		
Perda pequena de tecido (polpa digital)	1		
Qualquer perda significativa de tecido (dedo ou membro) (Score 2 se > 1)	1 (2)		
Trombose venosa com edema, ulceração ou estase venosa	1		
<b>Gastrointestinal</b> Infarto ou ressecção do intestino abaixo do duodeno, esplênico, hepático ou da vesícula biliar, por qualquer causa (Score 2 se >1 lugar)	1 (2)		
Insuficiência mesentérica	1		
Peritonite crônica	1		
Estreitamento ou qualquer cirurgia do TGI superior	1		
<b>Musculoesquelético</b> atrofia ou fraqueza muscular	1		
Artrite deformante ou erosiva (incluindo deformidades redutíveis, com exceção de necrose avascular)	1		
Osteoporose com fratura ou colapso vertebral (com exceção avascular)	1		
Necrose avascular (score 2 se > 1)	1 (2)		
Osteomielite	1		
<b>Pele</b> Alopecia crônica cicatricial	1		
Cicatriz extensa ou de panniculom que não seja escalo polpa digital	1		
Ulceração de pele (excluindo trombose) por 6 m	1		
<b>Insuficiência gonadal prematura</b>	1		
<b>Diabetes Mellitus (apesar de tratamento)</b>	1		
<b>Malignidade (excluindo displasia) (score 2 se &gt; 1 lugar)</b>	1 (2)		