



Universidade do Estado do Rio de Janeiro

Centro Biomédico

Faculdade de Ciências Médicas

Daniele Maia de Jesus Valviesse

**Estudo dos fatores de risco associados a infecções em gestantes com lúpus
eritematoso sistêmico**

Rio de Janeiro

2022

Daniele Maia de Jesus Valviesse

**Estudo dos fatores de risco associados a infecções em gestantes com lúpus eritematoso
sistêmico**

Dissertação apresentada como requisito parcial
para obtenção do título de Mestre ao Programa de
Pós-graduação em Ciências Médicas da
Universidade do Estado do Rio de Janeiro.

Orientadora: Prof^ª. Dra. Denise Leite Maia Monteiro

Coorientador: Prof. Dr. Evandro Mendes Klumb

Rio de Janeiro

2022

CATALOGAÇÃO NA FONTE
UERJ/REDE SIRIUS/BIBLIOTECA CB-A

V215 Valviesse, Daniele Maia de Jesus.
Estudo dos fatores de risco associados a infecções em gestantes com lúpus eritematoso sistêmico / Daniele Maia de Jesus Valviesse – 2021.
81f.

Orientadora: Prof.^a Dra. Denise Leite Maia Monteiro
Coordenador: Prof. Dr. Evandro Mendes Klumb

Dissertação (Mestrado) – Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Faculdade de Ciências Médicas. Pós-graduação em Ciências Médicas.

1. Lúpus eritematoso sistêmico - Teses. 2. Grávidas – Aspectos da saúde - Teses. 3. Complicações Infeciosas na Gravidez. I. Monteiro, Denise Leite Maia. II. Klumb, Evandro Mendes. III. Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Faculdade de Ciências Médicas. IV. Título.

CDU 616.5-002.52.2

Bibliotecária: Ana Rachel Fonseca de Oliveira
CRB7/6382

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

Assinatura

Data

Daniele Maia de Jesus Valviessse

**Estudo dos fatores de risco associados a infecções em gestantes com lúpus eritematoso
sistêmico**

Dissertação apresentada, como requisito parcial
para obtenção do título de Mestre, ao Programa de
Pós-graduação em Ciências Médicas da
Universidade do Estado do Rio de Janeiro.

Aprovada em 07 de março de 2022.

Orientadora: Prof.^a Dra. Denise Leite Maia Monteiro
Faculdade de Ciências Médicas – UERJ

Coorientador : Prof. Dr. Evandro Mendes Klumb
Faculdade de Ciências Médicas – UERJ

Banca Examinadora:

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

Prof. Dr. Marcos Vianna Lacerda de Almeida
Faculdade de Ciências Médicas – UERJ

Prof. Dr. Cristos Pritsivelis
Universidade Federal do Rio de Janeiro

Rio de Janeiro

2022

DEDICATÓRIA

Dedico esta dissertação aos meus pais, pelo incentivo e apoio de toda a vida, ao meu marido por todo apoio e aos meus filhos, por compartilharem desse momento comigo.

AGRADECIMENTOS

Agradeço, primeiramente a Deus, por sua bondade infinita e ter permitido que eu chegasse até este momento.

Agradeço aos meus pais, por todo amor infinito, por estarem sempre presentes em minha vida e por todo incentivo em cada tarefa que escolhi desempenhar.

Agradeço ao meu marido por estar ao meu lado e compartilhar mais uma conquista comigo, por me incentivar a prosseguir estudando sempre e me apoiar em todas as minhas escolhas.

Agradeço aos meus filhos, que mesmo pequenos, puderam compartilhar deste momento comigo.

Agradeço aos meus avós por vibrarem e torcerem por mim sempre.

Agradeço a minha grande família, tão querida e amada, que está sempre torcendo e participando de cada conquista na minha vida.

Agradeço a minha orientadora Denise, que, eu tenho um carinho enorme por ser minha tia, foi minha grande incentivadora nesse período e teve toda paciência em me orientar nessa jornada. Foi muito bom poder trabalhar e aprender com você nesse período.

Agradeço ao meu co-orientador Evandro, que foi meu grande exemplo durante a residência médica em Reumatologia e confiou em mim quando solicitei sua ajuda com o projeto de mestrado e ao longo de todo esse período.

Agradeço a Prof^ª. Dr^ª. Nádia, que me auxiliou na realização da estatística do trabalho.

Agradeço a todos os meus amigos e aqueles que de alguma forma contribuíram para esta conquista.

Agradeço a toda equipe do Ambulatório Pré-natal de Doenças Autoimunes do Núcleo Perinatal da Universidade do Estado do Rio de Janeiro, que me acolheu nessa empreitada e não mediu esforços em me ajudar.

Agradeço a todas as pacientes do Ambulatório Pré-natal de Doenças Autoimunes do Núcleo Perinatal da Universidade do Estado do Rio de Janeiro por aceitarem a participar da pesquisa.

Por vezes sentimos que aquilo que fazemos não é senão uma gota de água no mar. Mas o mar seria menor se lhe faltasse uma gota.

Madre Teresa de Calcutá

RESUMO

VALVIESSE, Daniele Maia de Jesus. **Estudo dos fatores de risco associados a infecções em gestantes com lúpus eritematoso sistêmico**. 2022. 81f. Dissertação (Mestrado em Ciências Médicas) – Faculdade de Ciências Médicas, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2022.

As gestantes com Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) apresentam fatores de risco relacionados à gestação e à doença de base que predispõem a infecções. O objetivo é estudar a ocorrência de infecções nas gestantes com LES acompanhadas no ambulatório pré-natal de doenças autoimunes do Hospital Universitário Pedro Ernesto (HUPE), incluindo a distribuição por órgão, gravidade e fatores de risco associados. O desenho de estudo é do tipo coorte com coleta prospectiva e retrospectiva de dados. A população analisada constitui-se por gestantes com diagnóstico de LES estabelecido pelos critérios de classificação do Colégio Americano de Reumatologia e acompanhadas no ambulatório pré-natal de doenças autoimunes do HUPE. Os dados analisados são relativos ao período de 2011 a 2019. As informações sobre as manifestações clínicas, laboratoriais e medicações utilizadas no tratamento do LES foram obtidas com revisão dos prontuários físicos e eletrônicos e entrevista direta com as pacientes com o emprego de questionário semiestruturado. Os dados foram avaliados de forma descritiva incluindo as análises de normalidade de distribuição das variáveis, proporções, médias, desvios-padrão, medianas e respectivos intervalos de confiança (IC) de 95%. Utilizou-se os testes do qui-quadrado (χ^2), Fisher exato e t de Student. Foram realizadas análises bi e multivariada para determinar a associação entre variáveis clínicas e infecção. Foram analisadas 254 gestantes com LES e as infecções (uma ou mais) ocorreram em 24,8% (63/254). O trato urinário foi o mais frequente com 16,5% (42/254) do total de gestantes, seguido do respiratório com 7,9% (20/254). A média de idade do diagnóstico de LES foi de $20,4 \pm 6,7$ anos e do parto foi de $28,4 \pm 6,0$ anos. Na análise bivariada, o uso de prednisona no início e no final da gestação foi associado à maior chance de infecção ($p=0,03$ e $p=0,01$). A dose ≥ 5 mg/dia de prednisona empregada no início e no final da gestação, aumentou o risco de infecção de forma geral ($p=0,03$ e $p=0,02$) e quando empregada no início da gestação, teve associação com infecção do trato urinário ($p=0,02$). A dose ≥ 10 mg no início da gestação teve associação com infecção respiratória ($p=0,01$). Quando empregadas no final da gestação, a azatioprina (AZA) e prednisona foram associadas à infecção respiratória ($p=0,02$ e $p=0,02$). A atividade de doença, a presença do anticorpo anti-DNA e a dose cumulativa de prednisona no final da gestação estiveram associadas a maior número de infecções gerais ($p=0,006$, $p=0,005$ e $p=0,01$). Na análise multivariada, a atividade de doença foi associada a aumento em duas vezes na chance de desenvolvimento de infecções em gestantes com lúpus ($ORa= 2,3$ (1,07-4,97); $p=0,03$)).

Palavras-chave: Lúpus Eritematoso Sistêmico. Infecção. Imunossupressores. Gravidez. Fatores de risco.

ABSTRACT

VALVIESSE, Daniele Maia de Jesus. **Risk factors associated with infections in pregnant women with systemic lupus erythematosus.** 2022. 81f. Dissertação (Mestrado em Ciências Médicas) – Faculdade de Ciências Médicas, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2022.

Pregnant women with Systemic Lupus erythematosus (SLE) have risk factors related to pregnancy and the underlying disease that predispose to infection. The objective is to analyze the occurrence and risk factors associated with infections during pregnancy in patients with systemic lupus erythematosus (SLE). Retrospective cohort study using the data of pregnant women followed up between 2011 and 2019 at a university hospital. A total of 254 pregnant women with SLE were analyzed and infections. Bivariate and multivariate analyses were performed to determine the association between clinical variables and infections occurred in 24.8% (63/254). The urinary tract was the most frequent, with 16.5% (42/254) of the total number of pregnant women, followed by the respiratory tract with 7.9% (20/254). The mean age at diagnosis of SLE was 20.4 ± 6.0 years. In the bivariate analysis, the use of prednisone at the beginning and at the end of pregnancy was associated with a higher chance of infection ($p=0.03$ and $p=0.01$). A dose $\geq 5\text{mg/day}$ of prednisone used at the beginning and at the end of pregnancy increased the chance of infection in general ($p=0.03$ and $p=0.02$) when used in early pregnancy, it was associated with urinary tract's infection ($p=0.02$). A dose $\geq 10\text{mg}$ in early pregnancy was associated with respiratory infection ($p=0.01$). When used at the end of pregnancy, azathioprine (AZA) and prednisone were associated with respiratory infection ($p=0.02$ and $p=0.02$). Disease activity, presence of anti-DNA antibody and cumulative prednisone dose at the end of pregnancy were associated with a higher number of general infections ($p=0.006$, $p=0.005$ and $p=0.01$). In the multivariate analysis, disease activity was associated with a two-fold increase in the chance of developing infections in pregnant women with SLE (OR=2.3 (1.07-4.97); $p=0.03$). The study showed an increased risk of infections in pregnant women with SLE.

Keywords: Systemic Lupus Erythematosus. Infection. Immunosuppressants. Pregnancy. Risk factors.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 –	Desempenho do modelo ajustado na curva ROC para Infecção em geral.....	39
Figura 2 –	Desempenho do modelo ajustado na curva ROC para Infecção respiratória..	40
Figura 3 –	Desempenho do modelo ajustado na curva ROC para Infecção urinária.....	40

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 –	Características sociodemográficas e reprodutivas das gestantes com LES.....	24
Tabela 2 –	Variáveis clínicas/laboratoriais potencialmente associadas à infecção.....	31
Tabela 3 –	Variáveis clínicas/laboratoriais potencialmente associadas à infecção respiratória	32
Tabela 4 –	Variáveis clínicas e laboratoriais potencialmente associadas à infecção urinária.....	33
Tabela 5 –	Medicamentos potencialmente associados à infecção.....	35
Tabela 6 –	Medicamentos potencialmente associados à infecção respiratória.....	36
Tabela 7 –	Medicamentos potencialmente associados à infecção urinária.....	37
Tabela 8 –	Razão de chance bruto e ajustado de infecções em geral em gestantes com LES.....	38
Tabela 9 –	Razão de chance bruto e ajustado de infecções urinárias em gestantes com LE	38
Tabela 10-	Razão de chance bruto e ajustado de infecções respiratórias em gestantes com LES.....	39

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AZA	Azatioprina
DNA	Ácido desoxirribonucléico
EBV	Epstein-Barr vírus
HCQN	Hidroxicloroquina
HUPE	Hospital Universitário Pedro Ernesto
HLA	Antígeno de leucocitário humano
IC	Intervalo de confiança
LES	Lúpus Eritematoso Sistêmico
OR	Razão de chances
ORa	Razão de chances ajustada
SLEPDAI	<i>Systemic Lupus Erythematosus Prenancy Disease Activity Index</i>
SLICC/ACR-	
SDI	Índice de danos do <i>Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology</i>
TCLE	Termo de consentimento Livre e Esclarecido

LISTA DE SÍMBOLOS

%	Porcentagem
mg	Miligrama
kg	Kilo
$\geq$	Maior ou igual
$\leq$	Menor ou igual
n	Frequência
χ^2	Qui-quadrado
$\pm$	Mais ou menos
$\bar{X}$	Média
$<$	Menor
$=$	Igual
$\hat{S}$	Sensibilidade
$\hat{E}$	Especificidade

SUMÁRIO

	INTRODUÇÃO	13
1	OBJETIVOS	21
1.1	Geral	21
1.2	Específicos	21
2	MÉTODOS	21
2.1	Desenho do estudo	22
2.2	População do estudo	22
2.3	Critérios de inclusão	22
2.4	Critérios de exclusão	22
2.5	Coleta de dados	23
2.6	Variáveis analisadas	23
2.7	Análise estatística	24
3	RESULTADOS	26
3.1	Características sociodemográficas e reprodutivas	26
3.2	Características clínicas e laboratoriais da doença	27
3.3	Medicamentos em uso no início da gestação	28
3.4	Análises das infecções ocorridas no período gestacional	29
3.5	Análise dos potenciais fatores de risco para infecção	29
4	DISCUSSÃO	41
	REFERÊNCIAS	45
	APÊNDICE A – Termo de consentimento livre e esclarecido.....	52
	APÊNDICE B – Justificativa para ausência de TCLE.....	53
	APÊNDICE C – Questionário semi estruturado.....	54
	APÊNDICE D – Formato final do artigo científico aceito.....	60
	ANEXO A – SLEPDAI – Systemic Lupus Erythematosus Prenancy Disease Activity Index.....	73
	ANEXO B – SLICC/ACR-SDI: Systemic Lupus International Collaborating Clinics.....	76
	ANEXO C – Aprovação do projeto no Comitê de Ética e Pesquisa.....	78
	ANEXO D – Comprovação de aceite do artigo científico.....	81

INTRODUÇÃO

O LES é uma doença autoimune, mais comum em afrodescendentes e com prevalência mundial de 40 a 200 casos por 100.000 habitantes¹. No Brasil, a incidência anual do LES em estudos realizados em Natal (RN) e em Cascavel (PR) foi de 8,7 e 4,8 casos por 100.000 habitantes¹⁻³, respectivamente. Ainda no Brasil, a prevalência estimada da doença em estudo com a metodologia Copcord identificou 98/100.000 habitantes em MG⁴. Sabe-se que a doença apresenta predileção pelo sexo feminino e a faixa etária acometida, na maioria das vezes, engloba mulheres em idade reprodutiva⁵⁻⁷. A relação é de nove mulheres acometidas para cada homem com a doença^{1,8}. O curso da doença costuma alternar períodos de remissão e atividade inflamatória. As diferentes manifestações clínicas podem interferir na morbimortalidade destas pacientes, principalmente nos casos mais graves com acometimento renal⁹. A sobrevida global em função das intercorrências é menor quando comparada com a população geral, embora a maioria das pacientes tenha curso benigno^{10,11}.

A fisiopatologia envolve mecanismos imunológicos, incluindo distúrbios nos processos de morte celular e nos mecanismos de eliminação de autoantígenos e de tolerância (central e periférica), acompanhados da formação de autoanticorpos patogênicos.

Apesar de permanecer obscura a razão pela qual muitos desses mecanismos se desenvolvem, existe evidência robusta na literatura que demonstra serem eles secundários à interação entre fatores genéticos, hormonais e ambientais⁸.

Estudos sobre função da célula imune evidenciaram que distúrbios nos linfócitos B e T estão relacionados à quebra de tolerância e à promoção de autorreatividade¹². Na falha de mecanismos regulatórios, as células B são persistentemente ativadas e induzidas ao processo de maturação pelo fator de estimulação de células B e pelas células T autorreativas², levando à formação de autoanticorpos que formarão imunocomplexos, com consequente ativação da cascata do complemento, quimiotaxia de neutrófilos e processo inflamatório¹³.

A estimulação do sistema imune inato contribui para a inflamação, sendo ativado por imunocomplexos via receptor *toll-like 9* ou *toll-like 7*². A formação de imunocomplexos está relacionada à apoptose de autoantígenos. A depuração dessas células apoptóticas depende da fagocitose e do clearance realizado pelos imunocomplexos. No LES ocorre em muitos pacientes deficiência de C1q, componente do sistema de complemento importante na depuração, sugerindo que a presença de ácidos nucleicos intra e extracelulares são patogênicas¹² e que os

autoantígenos permanecem mais tempo na circulação estimulando o sistema imunológico e perpetuando a inflamação¹³.

A presença de anticorpos junto aos imunocomplexos estimula as células dendríticas plasmocitoides a liberarem interferon tipo 1 e outros mediadores inflamatórios¹². A “assinatura de interferon” é importante na patogênese da doença ao estimular as células dendríticas plasmocitárias a aumentarem a maturação de células imunes capazes de suprimir a diferenciação de células T regulatórias, resultando no processo de quebra da tolerância¹⁴. Os danos teciduais relacionados à combinação anticorpo e deposição de imunocomplexo podem ocorrer no rim, coração, vaso, sistema nervoso central, pulmão, pele, músculos e articulações, aumentando a morbimortalidade da doença^{11,15}.

No LES, o polimorfismo genético descrito é responsável por muitos aspectos clínicos e imunológicos da doença¹². Alguns desses diferentes genes estão relacionados com a ancestralidade. Além disso, estimulam o processo de autoimunidade¹² e influenciam na heterogenicidade clínica da doença^{11,12}.

Os anticorpos antinucleares podem estar presentes muitos anos antes das manifestações da doença serem evidentes^{2,12}. É necessário, portanto, outros fatores determinantes considerados gatilhos para o desenvolvimento do LES. Muitas vezes, ocorre a produção desses anticorpos após infecção viral capaz de realizar reação cruzada, com formação de autoantígenos e perda da tolerância dos linfócitos B e T, deflagrando os mecanismos inflamatórios.

Sabe-se que o Epstein-Barr vírus (EBV) é um dos principais gatilhos. Pacientes com LES apresentam, com frequência, títulos de anticorpos anti-EBV e carga viral circulante aumentados². Outras infecções também podem desencadear a doença, como infecções bacterianas e por micobactéria². Dentre os fatores ambientais, observa-se que a radiação ultravioleta, ao induzir apoptose dos queratinócitos, expõe automoléculas e estimula a produção de citocinas, levando à formação de anticorpos². O tabagismo e algumas medicações também são descritos como potenciais gatilhos para o desenvolvimento do LES¹¹.

A participação hormonal é importante questão na regulação da imunidade e na patogênese da doença⁸. Sempre acreditou-se que o estrogênio seria o maior responsável, porém, atualmente, sabe-se que a prolactina também tem relação com esses períodos de atividade de doença na gestação e puerpério¹⁶. A literatura evidencia funções imunorregulatórias nos hormônios sexuais, com estímulo às células T e B, liberação de citocina e expressão genética do complexo do antígeno leucocitário humano (HLA)². Nas mulheres com LES, os níveis de estrogênio e prolactina estão mais elevados².

Diante da alteração imunológica de base e da grande variação de manifestações clínicas do LES, a gravidez em mulheres com LES é considerada de maior risco para complicações maternas e fetais¹⁷, que estão associadas à presença de doença ativa no início e/ou durante a gestação, nefrite proliferativa, história de nefrite antes da gravidez, presença de anticorpos antifosfolipídios e anti-Ro, síndrome antifosfolipídio, gestação prévia complicada, presença de dano orgânico permanente prévio, além dos clássicos não diretamente associados ao LES^{1,18,19}. Ainda assim, na maioria das pacientes com LES a gestação não é contraindicada, salvo naquelas que tem: hipertensão pulmonar severa, doença pulmonar restritiva severa, insuficiência cardíaca, insuficiência renal crônica e reativação grave do LES nos últimos seis meses^{20,21}. A gestação em mulheres com LES e que tiveram acidente vascular encefálico é possível, porém esse grupo apresenta maior risco de trombose durante a gestação e puerpério²¹.

A fertilidade nas mulheres portadoras de LES não é alterada^{1,5}. O ideal é programar a gestação para o momento de quiescência do LES. Cabe o aconselhamento pré-natal e acompanhamento multidisciplinar. A concepção deverá ocorrer, idealmente, quando o LES estiver em remissão por no mínimo 6 a 12 meses^{1,21}, devido ao menor risco de reativação após esse período¹⁷.

Além das complicações materno-fetais relacionadas ao início da gestação com a doença ativa, existem potenciais riscos relacionados ao uso de determinadas medicações, com risco de malformação fetal e abortamentos²¹. Apesar da importância do planejamento familiar, autores confirmam a elevada frequência de gestações não planejadas em mulheres com LES assim como na população geral^{18,19}.

Na consulta pré-natal, deve-se monitorar o surgimento de atividade de doença. É importante saber diferenciar a fim de diagnosticar precocemente qualquer atividade leve. Desta forma, é necessária a realização de exames periódicos com dosagem de marcadores de atividade de doença, como anti-DNA e complemento (C3, C4 e CH50)¹. A gestação pode aumentar os níveis séricos de complemento. Assim, a análise da variação >25% abaixo do valor habitual da paciente já é preditivo de reativação²³. Além disso, a realização da pesquisa de aPLs e de anticorpos como anti-Ro e anti-La é importante¹ a fim de prevenir desfechos fetais desfavoráveis como abortamento e lúpus neonatal.

As alterações hormonais da gravidez induzem reativações da doença^{6,24}. Os mecanismos fisiopatológicos semelhantes na gestação e no puerpério são: maior concentração dos hormônios estrogênio e prolactina, presença de autoanticorpos hiperreativos, presença do anticoagulante lúpico, diminuição da resposta Th1 e aumento da Th2 e seus receptores solúveis, quimocinas e outras glicoproteínas solúveis²⁵. As células T reguladoras e dendríticas e a

interação destas com os hormônios próprias da gestação e suas oscilações em cada trimestre gestacional ainda precisam ser elucidadas em mais pesquisas²⁵.

As reativações, na maioria das vezes, são leves²⁷, apesar de frequentes, chegando a totalizar 68%²⁸. A reativação grave da doença pode ocorrer em 25-30% das gestantes com LES²⁹. A doença pode, inclusive, surgir durante a gravidez ou no período pós-parto²⁷. Existem fatores de risco relacionados à maior chance de ativar a doença durante a gestação, como atividade na concepção, presença de reativações anteriores frequentes, uso de prednisona e acometimento renal prévio³⁰⁻³². Sabe-se que mulheres com LES em remissão clínica antes da gestação tem menor risco de reativações durante este período¹⁷, reduzindo para 10-30% a chance do LES reativar³⁰.

Diante das reativações, é necessário checar a adesão ao tratamento e dos fatores precipitantes, como exposição solar. Após isto, deve-se ajustar a medicação conforme a gravidade do quadro clínico, avaliando-se a dose do corticoide e/ou do imunossupressor.

O tratamento do LES na gestação requer acompanhamento conjunto com obstetras e reumatologistas. Para controlar a atividade de doença ou manter o LES quiescente, faz-se necessário o uso frequente de imunossupressores durante o período gestacional³³.

Os corticoides, ao se difundirem passivamente pela membrana celular, se ligam a receptores específicos e se translocam ao núcleo, interagem com elementos cortico-responsivos e outros fatores de transcrição, inibindo a produção de praticamente todas as citocinas inflamatórias. Ao mesmo tempo, os glicocorticoides também interferem com as principais células da imunidade inata comprometendo a capacidade de adesão à parede vascular e migração para os sítios de inflamação/infecção de neutrófilos e macrófagos além redução da capacidade fagocítica e bactericida que ocorrem com as doses mais elevadas³⁴. O corticoide em dose baixa é a medicação inicial utilizada no tratamento das reativações. Nos casos leves, a prednisona costuma ser utilizada na dose máxima de 20 mg/dia, sendo a dose segura na gestação quando entre 5-10 mg³⁵. Petri (2020) considera a dose ideal para a gestação de até 7,5 mg/dia²¹. Doses mais elevadas aumentam o risco de diabetes mellitus, hipertensão, pré-eclâmpsia e rotura prematura de membranas e são reservadas para casos de atividade moderada a grave^{21,24,36}, devendo ser utilizadas pelo menor tempo possível. Apesar da prednisona não atravessar a barreira placentária, seu uso deve ser minimizado durante a gestação²¹.

A hidroxicloroquina (HCQN), por sua vez, apresenta-se como fator protetor, reduzindo o risco de reativações na gestação e puerpério^{21,28,37}, assim como o risco de trombose e de pré-eclâmpsia quando os anticorpos antifosfolipídios estão presentes³⁸, sendo seu uso incentivado por todas as pacientes que não apresentem contraindicação. Os recém-nascidos das gestantes

que usaram essa medicação não apresentaram efeitos colaterais como alteração ocular ou auditiva³⁹.

A AZA é o imunossupressor de escolha por apresentar perfil de segurança bem estabelecido na gestação. Segundo as recomendações atuais é considerada categoria B na classificação de GRADE⁴⁰ para uso na gestação. A medicação deve ser iniciada pelo menos três meses antes do início da gestação²¹. Deve-se, atentar, entretanto, à possibilidade de leucopenia e trombocitopenia tardias no período neonatal³⁵, devendo o controle da medicação ser realizado a cada três meses.

A ciclofosfamida, pelo seu potencial efeito de alteração cromossômica, deverá ser evitada no primeiro trimestre¹. Seu uso no segundo e terceiro trimestres é feito com cautela nos casos graves refratários. Apesar de liberada nesse período, existe o risco de perda fetal e prematuridade^{35,36}.

O micofenolato de mofetila está contraindicado durante a gestação e deve ser substituído por AZA antes da gestação²¹.

A AZA e o corticoide, apesar de liberadas na gestação e terem bom perfil de segurança, não são isentos de risco. Ambos interferem no sistema imune, aumentando a possibilidade de infecções⁸. Entretanto, estudos mostram que a AZA não parece aumentar o risco de infecções em portadores de LES⁴¹.

A presença do LES modifica a atuação do sistema imune, com redução do complemento, defeitos na quimiotaxia e na atividade fagocitária, predispondo à presença de infecção⁴². Ocorre, também, redução dos linfócitos T e da resposta das células *T-helper* contra os agentes virais, toxinas e aloantígenos nos pacientes portadores de LES, principalmente nos que apresentam a doença ativa e utilizam altas doses de corticoide⁴³. Outro fator de risco para infecção é se há presença de hipogamaglobulinemia, principalmente IgA e IgG⁴³.

Ao mesmo tempo, a própria gestação também determina algum grau de imunossupressão. A resposta imune da gestante, como objetivo de reduzir o reconhecimento de aloantígenos, é modulada por via alternativa. Diante da alteração na apresentação de antígenos e da resposta Th1, as gestantes tornam-se mais propensas às infecções por vírus e bactérias²⁵.

É observado que mulheres grávidas com LES têm maior frequência de infecção que gestantes sem LES¹⁷. Alguns estudos de infecção em LES encontraram relação com a presença de atividade de doença⁴¹, sugerindo que a resposta imune desequilibrada é fator de vulnerabilidade às infecções. Logo após o parto, também há chance de reativações da doença⁵, o que exige maior vigilância neste período.

A corticoterapia é muito utilizada nos portadores de LES, principalmente nos períodos de reativação, e foi considerada fator de risco independente para aumento da incidência de infecções graves em gestantes³³. Alguns estudos, entretanto, mostraram resultados divergentes, não encontrando esta relação^{41,44,45}. A dose de corticoide utilizada para controle das manifestações moderadas a graves varia de 0,5 a 1mg/kg/dia e, quando associada a imunossuppressores, gera maior preocupação quanto ao risco de infecção⁸. A HCQN, todavia, é uma medicação que apresenta efeito protetor e redutor do número de infecções neste grupo^{5,46,47}. Outros fatores de risco para infecção no LES já foram descritos. Além da corticoterapia, a presença de atividade de doença elevada, reativações frequentes, anti-DNA positivo, complemento sérico consumido e acometimento renal ao diagnóstico também apresentam maior risco de infecção^{44,48}. Em alguns estudos recentes⁴², a infecção foi atribuída às medicações utilizadas para tratamento das reativações e não teve relação direta com atividade⁴¹. A presença de manifestações hematológicas representa LES com atividade moderada, sendo preditor de pior prognóstico e apresentou relação com infecções^{49,50}.

A variação dos linfócitos e neutrófilos foi considerada bom marcador para diagnóstico dessas infecções⁴¹. Os fatores de risco, em conjunto, aumentam a incidência de infecções⁵¹, que representam 20 a 55% de todas as mortes em pacientes com LES^{8,52,53}, sendo a maior causa de mortalidade nesta população⁴¹. Há evidências que sugerem maior percentual de mortalidade materna devido ao aumento de infecções graves como a sepse, especialmente no puerpério^{5,6,54}.

Os portadores de LES apresentam amplo espectro de infecções, sendo relatadas infecções bacterianas, por micobactéria, viral, fúngica e por parasitas e os principais sítios envolvidos são os tratos respiratório e urinário⁵ e o sítio cutâneo⁴³. Estas infecções podem ocorrer durante a gestação ou no puerpério. A infecção por patógenos oportunistas, que são aquelas que se instalam no organismo mediante imunossupressão⁵⁵, teria uma participação maior nestes casos⁵ do que em gestantes hígdas. A necessidade de internação para a realização de antibioticoterapia intravenosa ocorre em 11 a 45% dos casos de LES⁴⁶.

Em relação ao sítio de infecção dos portadores de LES, o *Streptococcus pneumoniae* é uma causa frequente de infecção respiratória¹⁴, enquanto o *Staphylococcus aureus* é o maior responsável por infecção cutânea, de partes moles, articulações e bacteremia em gestante^{14,43}. Em relação ao trato urinário, a *Escherichia coli* é um dos agentes mais frequentes^{14,43}. A *Klebsiella pneumoniae* e a *Pseudomonas aeruginosas* também são encontradas nas infecções urinárias¹⁴.

Em relação às infecções virais, o vírus da varicela zoster é o mais frequente nos portadores de LES e podem causar herpes zoster^{43,44}. O uso concomitante com

imunossupressores e corticoide aumentam o risco de desenvolver herpes zoster nesse grupo de pacientes, independente de atividade de doença⁵⁶. O citomegalovírus é segundo vírus mais comum que causa doença em portadores de LES⁴³ e pode, inclusive, mimetizar um quadro de atividade de doença¹⁴.

Outra infecção que deve ser lembrada é a tuberculose, cuja prevalência aumenta nos portadores de LES que utilizam imunossupressores^{57,58}. Em área endêmica, a prevalência de tuberculose é de 5% nos portadores de LES⁴³.

A infecção fúngica é a que ocorre menos frequentemente, porém apresenta mortalidade mais elevada⁴³.

Em relação às gestantes sem LES, a taxa de incidência de pneumonia é de 1,2-2,7 a cada 1000 partos⁵⁹. Recentemente, é relatado número maior de infecções em gestantes de forma geral⁵⁹. Tal fato parece corresponder ao maior número de gestação em mulheres portadoras de doença crônica⁵⁹. As infecções urinárias na gestante são classificadas em bacteriúria assintomática, cistite e pielonefrite, ocorrendo na incidência de 2-10%, 1-2% e <1% respectivamente⁵⁹.

Além das complicações maternas, as reativações também geram repercussões fetais importantes aumentando a taxa de parto prematuro, abortamento, crescimento intrauterino restrito^{1,60,61} e rotura prematura de membranas²¹.

A prematuridade ocorre em 33% dessas gestações². Apresenta relação com a atividade de doença, porém, muitas vezes é secundária ao uso de corticoide na concepção e durante a gravidez, visto que o mesmo apresenta o risco de rotura prematura de membranas². Em alguns casos, o fator causal não é identificado²¹.

A taxa de abortamento é cinco vezes maior nas gestantes com LES². É necessária a avaliação quanto à presença de anticorpos antifosfolipídeos. A presença dos anticorpos, mesmo sem síndrome do anticorpo antifosfolipídeo estabelecida, aumenta o risco de perda fetal⁶². O anticoagulante lúpico positivo no primeiro trimestre é o principal preditor de perda gestacional⁶³. Outros preditores de perda fetal são: proteinúria, trombocitopenia e hipertensão arterial²¹.

Estudos evidenciam que o crescimento intrauterino restrito é frequente nas gestações de pacientes com LES, estando relacionado às reativações frequentes⁶⁴. Desta forma, a ultrassonografia seriada torna-se exame importante no pré-natal desse grupo de gestante. A análise da vitalidade fetal é fundamental, assim como a dopplervelocimetria da artéria umbilical e o perfil biofísico fetal. Estes exames devem ser realizados semanalmente a partir da 26^a-28^a

semana de gestação¹. Qualquer alteração visualizada deverá ser tratada da mesma forma das gestantes sem LES¹.

A presença do LES neonatal também deve ser considerada nas gestantes com Anti-Ro positivo. Ocorrem manifestações hematológicas, que costumam ser benignas, hepáticas e cardíacas, que são consideradas mais graves^{62,65}. A presença do bloqueio átrio-ventricular é a mais temida, com prevalência de 2% dos casos². Quanto maior os títulos do anti-Ro, maior o risco de bloqueio cardíaco congênito e lúpus neonatal²¹. Essas mulheres devem ser avaliadas com frequência e, a partir da 16ª semana de gestação, devem ser submetidas ao ecocardiograma fetal semanal até a 26ª semana e quinzenal entre as 27ª e 32ª semanas² a fim de detectar precocemente qualquer alteração²¹. O uso da HCQN reduz o risco de alteração cardíacas nessas mulheres com anti-Ro positivo²¹ e deve ser instituída sempre que não houver contraindicação ao seu uso.

1. OBJETIVOS

1.1. Objetivo geral

Estudar as infecções nas gestantes com LES acompanhadas no pré-natal do Hospital Universitário Pedro Ernesto (HUPE).

1.2 Objetivo específico

- a) Avaliar a incidência de infecções nas gestantes com LES;
- b) Avaliar o tipo de infecção que ocorre nas gestantes com LES;
- c) Avaliar a gravidade das infecções ocorridas;
- d) Identificar a presença de fatores de risco relacionado às infecções das gestantes com LES pela:
 - e) Avaliação clínica da atividade de doença;
 - f) Avaliação laboratorial;
 - g) Associação com o uso de medicações utilizadas no tratamento da doença de base.

2. MÉTODOS

2.1 Desenho do estudo

Estudo de coorte observacional com coleta retrospectiva e prospectiva de dados.

2.2 População do estudo

A população de estudo foi constituída por todas as gestantes com diagnóstico de LES estabelecido de acordo com os critérios de classificação propostos pelo Colégio Americano de Reumatologia e acompanhadas no ambulatório de pré-natal de doenças autoimunes do HUPE, cujo acompanhamento ocorreu entre janeiro de 2011 e dezembro de 2019.

2.3 Critérios de inclusão

Todas as gestantes com LES confirmado pelos critérios de classificação propostos pelo Colégio Americano de Reumatologia e acompanhadas no ambulatório pré-natal de doenças autoimunes do HUPE, situado na Av. Professor Manoel de Abreu 500, Vila Isabel, município do Rio de Janeiro (RJ).

2.4 Critérios de exclusão

Foram excluídas as gestantes que não preencheram os critérios clínicos e laboratoriais classificatórios do LES e aquelas que não consentiram ou não apresentaram condições clínicas para serem esclarecidas sobre a pesquisa. As gestantes que apresentaram somente infecção sexualmente transmissível ou por arbovirose não foram contabilizadas no grupo infecção. Essas

infecções não tem o risco aumentado pela presença do lúpus eritematoso sistêmico, visto que o contágio depende do intercuro sexual ou do vetor de transmissão.

2.5 Coleta de dados

Os dados analisados são relativos às pacientes acompanhadas no período de 2011 a 2019. As informações sobre as manifestações clínicas, laboratoriais e uso de medicações utilizadas no tratamento do LES foram obtidas com revisão dos prontuários físicos e eletrônicos e entrevista direta com os pacientes com o emprego de questionário semiestruturado. Todas as gestantes tiveram seus dados coletados desde a primeira consulta médica até o momento do parto.

2.6 Variáveis analisadas

Analísaram-se os fatores sociodemográficos e reprodutivos, como idade ao diagnóstico e no parto, etnia, número de gestações e de partos e os fatores de risco relacionados à infecção em pacientes com LES, como atividade de doença, manifestações clínicas e laboratoriais e uso de medicações utilizadas no tratamento da doença de base.

Avaliou-se a presença de atividade de doença no início da gestação e durante a gestação através do Índice de atividade de doença do LES adaptado para a gestação (SLEPDAI (Anexo I)), que é um índice que abrange todas as manifestações clínicas e alterações laboratoriais presentes na doença durante a gestação. O valor de corte de SLEPDAI $\geq 3^{66,67}$ foi estabelecido como indicativo de atividade para fins de análise da variável atividade de doença em associação com potencial infecção. Classificou-se as definições de atividade da doença da seguinte forma: LES inativo: 0, atividade leve: 1-2, atividade moderada: 3-5, atividade alta: ≥ 6 e verificou-se a associação com infecção. Um escore maior ou igual a seis é considerado clinicamente relevante e indica início ou troca do tratamento em mais de 50% dos casos.

Para a análise clínica da doença de base, separou-se as manifestações em acometimento cutâneo mucoso, articular, de serosas, hematológico, renal, pulmonar e neuropsiquiátrico.

Realizou-se a avaliação laboratorial por meio do consumo de C3 e/ou C4 e presença da positividade do anti-DNA no início e final da gestação.

Mensurou-se a presença de lesões crônicas da doença pelo índice de dano permanente do LES (SLICC/ACR - SDI - *Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology – Damage Index (Anexo II)*)⁶⁸. Adotou-se o corte de 1 ponto neste estudo.

O diagnóstico de nefrite lúpica foi definido pela presença de proteinúria $\geq 500\text{mg}$ em 24 horas ou relação proteinúria/creatininúria em amostra única de urina $\geq 0,5$, síndrome nefrótica, insuficiência renal aguda ou crônica devido ao LES ou ainda quando comprovada por biópsia renal de acordo com a classificação ISN/RPS-2003.

Avaliou-se o uso de prednisona, hidroxicloroquina e azatioprina no início e durante a gestação. O uso da prednisona também foi analisado nos seguintes cortes: $\geq 5\text{mg/dia}$, $\geq 10\text{mg/dia}$ e $\geq 40\text{mg/dia}$.

Analizou-se as infecções quanto à incidência, local de acometimento, gravidade e necessidade de internações.

2.7 Análise estatística

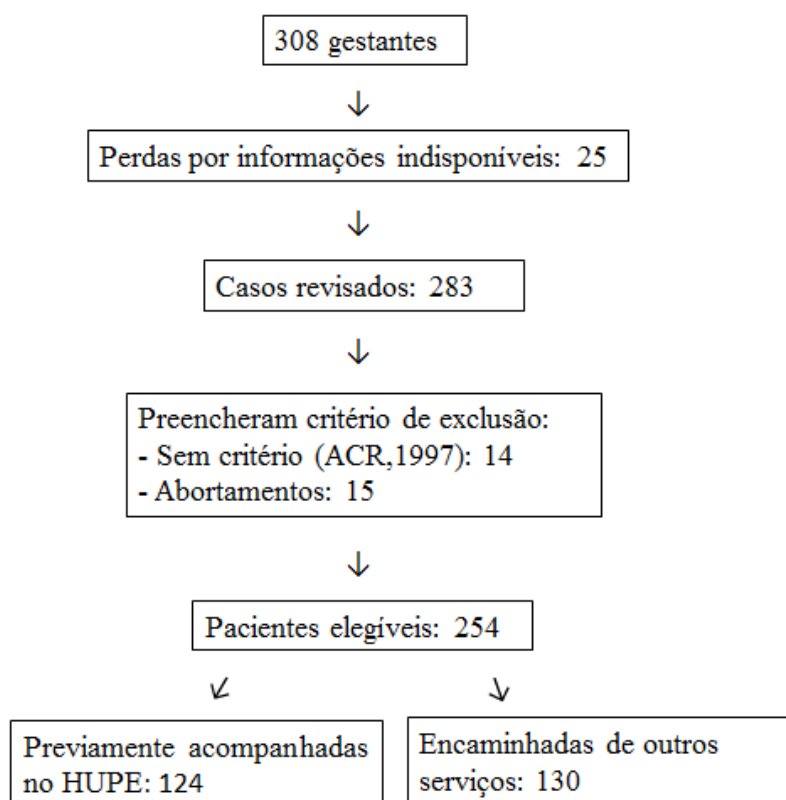
Os dados foram avaliados de forma descritiva, incluindo as análises de normalidade de distribuição das variáveis, proporções, médias, desvios-padrão, medianas e respectivos IC de 95% foram estimados. As variáveis categóricas foram expressas pela frequência (n) e proporção (%) e as variáveis contínuas pela média e desvio padrão ou mediana. Realizou-se o cálculo das proporções relativas em relação a dois grupos distintos, com e sem infecção. As medianas foram usadas para definir o ponto de corte usado para converter variáveis numéricas em categóricas (idade, número de gestações, uso de prednisona). A associação de infecção durante a gestação e as variáveis clínicas e sócio-demográficas foram determinadas por análise bivariada e regressão logística múltipla e o desempenho do modelo ajustado foi avaliado pela curva ROC. A variável resposta do modelo ajustado foi a presença de infecção e as variáveis explicativas foram: SLEPDAI inicial e prednisona final. Os dados perdidos foram excluídos da análise estatística.

Os testes do qui-quadrado (χ^2) e Fisher exato foram usados para comparar as variáveis categóricas e o desfecho (infecção nas gestantes com LES). As variáveis contínuas foram

comparadas mediante o teste t de Student. A magnitude das associações foi avaliada pelo cálculo de medidas de associações (OR- razão de chances) e respectivos IC de 95%. Regressão logística multivariada foi usada para avaliar os fatores associados à infecção de forma geral, respiratória e urinária. O Epi-info versão 3.4.5 e o R-Projeto versão 3.3.1 foram utilizados para a realização da análise estatística. Utilizou-se teste de hipótese para comparar proporções, considerando nível de significância de 5%.

3. RESULTADOS

Na presente coorte foram analisadas 254 gestantes, conforme o fluxograma a seguir:



3.1. Características sociodemográficas e reprodutivas

A idade das pacientes com LES na época do parto variou entre 15 e 47 anos, com média de $28,5 \pm 6,2$ anos e mediana de 29 anos. No momento do diagnóstico do LES, a média de idade das pacientes foi de $20,3 \pm 6,8$ anos (de 4 a 47 anos) com mediana de 20 anos. O tempo de remissão da doença variou de 0 a 120 meses (10 anos), com média de $15,71 \pm 23,1$ meses e mediana de 6 meses. Quanto à etnia, 55,1% (140) eram pardas/pretas e 44,9% (114) eram brancas. Quanto à presença de um ou mais partos prévios, 47% (121) eram multíparas. A população do estudo foi homogênea (tabela 1).

Tabela 1 - Características sociodemográficas e reprodutivas das gestantes com LES

Fatores de risco		Infecção n (%)	Sem Infecção n (%)	p-valor
Idade no parto $\bar{X}$: 28,5 $\pm$ 6,2 (15-47)	$\leq$ 18 anos	4 (33,3)	8 (66,7)	0,34
	$>$ 18 anos	59 (24,4)	182 (75,5)	
Idade ao diagnóstico $\bar{X}$: 20,3 $\pm$ 6,8 (4-47)	$\leq$ 18 anos	32 (29,1)	78 (70,9)	0,17
	$>$ 18 anos	31 (21,5)	113 (78,5)	
Tempo de remissão $\bar{X}$: 15,7 $\pm$ 23,1 (0-108)	$<$ 6 meses	36 (23,4)	118 (76,6)	0,51
	$\geq$ 6 meses	27 (27)	73 (73)	
Cor da Pele / Etnia	Branca	29 (25,4)	85 (74,6)	0,83
	Parda/Preta	34 (24,3)	106 (75,7)	
Gestação	2 ou mais	39 (25,7)	113 (74,3)	0,70
	1	24 (23,5)	78 (76,5)	
Parto	1 ou mais	30 (24,8)	91 (75,2)	0,99
	0	33 (24,8)	100 (75,2)	

LES: Lúpus eritematoso sistêmico

3.2. Características clínicas e laboratoriais da doença

Em relação às manifestações clínicas mais frequentes e próprias da doença de base, apresentadas ao longo dos anos pelas 254 pacientes analisadas, observamos pelo menos uma manifestação cutâneo-mucosa (eritema malar, lesão discoide, úlcera oral, fotossensibilidade, alopecia) em 88,2% (224), pelo menos uma manifestação hematológica (anemia hemolítica autoimune, leucopenia $<$ 4000, linfopenia $<$ 1000 e trombocitopenia $<$ 100.00) em 140 (55,3%), artrite em 90,9% (231) e serosite (pleurite, pericardite e/ou ascite) em 35,8% (91). As manifestações secundárias a distúrbios neuropsiquiátricos possivelmente e definitivamente relacionados ao LES estavam presentes em 18,1% (46), enquanto as relacionadas ao acometimento renal específico da doença em 42,9% (109).

Em relação aos exames laboratoriais realizados ao longo da gestação, 32,3% (82/254) apresentaram anti-DNA positivo e 24% (61/254) consumo de complemento relacionado à atividade de doença (C3 e/ou C4) no início da gestação. Quanto ao final da gestação, esses valores foram de 30,0% (76/253) e 27,3% (69/253), respectivamente.

A presença de miosite e acometimento pulmonar relacionado ao LES não foi vista em nenhuma das pacientes do estudo.

A frequência de atividade da doença foi avaliada pelo SLEPDAI ≥ 3 , representando as formas moderadas e graves juntas. Foram, também, utilizados os cortes do SLEPDAI para forma leve (1 e 2), moderada (3-5) e grave (≥ 6). No início da gestação, encontrou-se atividade da doença moderada ou grave (SLEPDAI ≥ 3) em 31,5% (80/254) das gestantes, sendo 13,8% (35) entre 3-5 e 17,7% (45) com SLEPDAI ≥ 6 . A atividade leve da doença (SLEPDAI < 3) totalizou 24% (61/254). Durante a gestação, foi encontrado perfil semelhante de atividade de doença, com SLEPDAI ≥ 3 em 34,4% (87/253) das pacientes, sendo 14,2% (36) entre 3-5 e 20,9% (53) com SLEPDAI ≥ 6 . Em ambos os períodos analisados, o acometimento renal foi o local mais comum de atividade, correspondendo a 13,0% (33/254) ao início da gestação e 15,8% (40/254) ao final.

3.3. Medicamentos em uso no início da gestação

Todas as pacientes estudadas faziam uso de alguma medicação para tratamento do LES no início da gestação. Destas, 150 (59,1%) usavam prednisona, sendo a dose mínima de 2,5 mg/dia e a máxima de 80 mg/dia, com média de $8,7 \pm 13,3$ mg e mediana de 5 mg. A frequência de pacientes que usaram prednisona no corte de ≥ 5 mg/dia foi igual a 94% (141/254), no de ≥ 10 mg/dia foi de 29,5% (75/254) e no de ≥ 40 mg/dia foi de 5,1% (13/254).

O uso de HCQN esteve presente em 93,3% (237/254) pacientes, sendo que 88,6% (225/254) utilizavam na dose de 400 mg/dia e 4,7% (12/254) na dose de 200 mg/dia.

A AZA foi usada por 36,2% (92/254), com dose mínima de 50 mg e máxima de 200 mg. A dose de 50 mg foi usada em 6,7% (17/254) das pacientes, enquanto a de 100 mg em 17,2% (43/254), a de 150 mg em 10,6% (27/254) e a de 200 mg em 1,6% (4/254). O metotrexato foi utilizado em apenas 1,6% (4/254) e o micofenolato de mofetila em 5,9% (15/254). Ambas as medicações foram suspensas no início do acompanhamento pré-natal devido ao potencial teratogênico para o feto. Quanto ao uso da ciclofosfamida intravenosa, 0,4% (1/254) das pacientes estava realizando a pulsoterapia, sendo também suspensa pelo mesmo motivo.

3.4. Análises das infecções ocorridas no período gestacional

Dentre as 254 gestações estudadas, 24,8% (63) tiveram infecções relevantes ao estudo. As infecções bacterianas ocorreram em 21,7% (55/254) das gestantes e as oportunistas em 2,4% (6/254).

As infecções relacionadas ao trato urinário foram as mais comuns, com frequência de 16,5% (42/254) pacientes, sendo que 1,6% (4/254) tiveram um curso mais grave e manifestaram com pielonefrite.

O trato respiratório foi o segundo lugar mais acometido, com 7,9% (20/254) das pacientes. Destas, 4,3% (11/254) apresentaram pneumonia comunitária, sendo que 0,4% (1/254) apresentou evolução mais grave, cursando com sepse e 2,4% (6/254) tiveram sinusite.

As infecções cutâneas corresponderam a 3,2% (8/254) das pacientes, sendo que 1,6% (4/254) apresentaram herpes zoster, 1,6% (4/254) reativação de herpes vaginal e 1,6% (4/254) infecção bacteriana manifestada com celulite de face, erisipela, foliculite e/ou impetigo.

O trato gastrointestinal foi acometido em 0,8% (2/254) das pacientes, que tiveram gastroenterite bacteriana, o sistema nervoso central foi local de infecção em 0,4% (1/254) paciente, que cursou com meningite, e 0,4% (1/254) das pacientes apresentou infecção de corrente sanguínea pelo cateter de diálise.

As infecções oportunistas foram representadas pelas reativações de herpes zoster e genital já descritas e reativação de toxoplasmose ocular em 0,4% (1/254) das pacientes.

Quanto à frequência de infecção por pessoa, 5,1% (13/254) das pacientes tiveram duas ou mais infecções no período gestacional, sendo o número máximo de quatro infecções.

Quanto à gravidade, avaliou-se a necessidade de internação hospitalar. Observou-se 5,9% (15/254) das pacientes neste grupo. Analisando as internações, 3,6% (8/221) das pacientes internaram por pneumonia, 1,6% (4/254) por quadro de pielonefrite, 0,4% (1/254) com erisipela, 0,4% (1/254) com meningite e 0,4% (1/254) com gastroenterite aguda.

3.5. Análise dos potenciais fatores de risco para infecção

Avaliaram-se as variáveis clínicas e laboratoriais (tabelas 2, 3 e 4) e os medicamentos (tabelas 5, 6 e 7) individualmente e sua relação com infecção geral, respiratória e urinária.

Quanto à presença de infecções gerais, observou-se que as pacientes com SLEPDAI ≥ 3 e SLEPDAI 3-5 no final da gestação apresentaram chance maior de infecções ($p=0,01$ e $p=0,006$) (tabela 2). A análise multivariada evidenciou o dobro de chance de infecções em geral nas gestantes com lúpus quando o SLEPDAI encontra-se entre 3 e 5. ($p=0,03$; OR=2,3 (1,07-4,97) (tabela 8).

A atividade de doença também foi relacionada com o local de infecção. O SLEPDAI não se associou com aumento de chance de infecção respiratória (tabela 3), mas quanto à presença de infecção urinária, observou-se que no final da gestação aumenta a chance em gestantes com SLEPDAI ≥ 3 ($p=0,04$) e com SLEPDAI 3-5 ($p=0,04$) (tabela 4).

A presença do anticorpo anti-DNA no final da gestação apresentou aumento da chance de infecção geral ($p=0,005$) e do trato urinário ($p=0,02$) (tabelas 2 e 4). Realizou-se o controle do anti-DNA e atividade de doença ($p<0,001$). A análise multivariada encontrou-se p-valor borderline para infecção do trato urinário (OR:1,81 (0,95-3,43)) (tabela 9).

A presença de danos permanentes foi avaliado pelo índice SLICC/ACR-SDI ≥ 1 . Este índice não mostrou associação com infecções em geral, urinária ou respiratória. Da mesma forma, as manifestações de LES cutâneo mucoso, articular, hematológico, renal, neuropsiquiátrico e com acometimento de serosas não mostraram significância estatística.

Tabela 2 - Variáveis clínicas/laboratoriais potencialmente associadas à infecção

Variáveis		Infecção n (%)	Sem infecção n (%)	p-valor
LES cutâneo mucoso	presente	56 (25)	168 (75)	1
	ausente	7 (23,3)	23 (76,7)	
LES hematológico	presente	40 (28,6)	100 (71,4)	0,75
	ausente	23 (20,4)	90 (79,6)	
LES renal	presente	27 (24,8)	82 (75,2)	1
	ausente	36 (24,8)	109 (75,2)	
LES neuropsiquiátrico	presente	14 (30,4)	32 (69,6)	0,43
	ausente	49 (23,6)	159 (76,4)	
LES articular	presente	58 (25,1)	173 (74,9)	0,92
	ausente	5 (21,7)	18 (78,3)	
Serosite	presente	26 (28,6)	65 (71,4)	0,38
	ausente	37 (22,7)	126 (77,3)	
C3 e/ou C4 iniciais	consumido	18 (29,5)	43 (70,5)	0,42
	normal	45 (23,3)	148 (76,7)	
C3 e/ou C4 finais	consumido	22 (31,9)	47 (68,1)	0,13
	normal	40 (21,7)	144 (78,3)	
Anti-DNA inicial	positivo	26 (31,8)	56 (68,2)	0,11
	negativo	37 (21,5)	135 (78,5)	
Anti-DNA final	positivo	28 (36,8)	48 (63,2)	0,005*
	negativo	34 (19,2)	143 (80,8)	
SLEPDAI Inicial	≥3	25 (31,3)	55 (68,7)	0,15
	<3	38 (21,8)	136 (78,2)	
SLEPDAI Final	≥3	23 (29,5)	55 (70,5)	0,01*
	<3	27 (18,9)	116 (81,1)	
SLICC/ACR-SDI	≥1	18 (27,7)	47 (72,3)	0,65
	<1	42 (22,6)	144 (77,4)	

LES: lúpus eritematoso sistêmico; SLEPDAI: Systemic Lupus Erythematosus Pregnancy Disease Activity Index;

SLICC/ACR-SDI: Índice de danos do *Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology*

Tabela 3 - Variáveis clínicas/laboratoriais potencialmente associadas à infecção respiratória

Variáveis		Infecção Respiratória n (%)	Sem Infecção Respiratória n (%)	p-valor
LES cutâneo mucoso	presente	17 (9,2)	168 (90,8)	0,72
	ausente	3 (11,5)	23 (88,5)	
LES hematológico	presente	13 (11,5)	100 (88,5)	0,41
	ausente	7 (7,2)	90 (92,8)	
LES renal	presente	9 (98,9)	82 (9,1)	1
	ausente	11 (9,2)	109 (90,8)	
LES neuropsiquiátrico	presente	3 (8,6)	32 (91,4)	1
	ausente	17 (9,7)	159 (90,3)	
LES articular	presente	19(9,9)	173 (90,1)	1
	ausente	1(5,3)	18 (94,7)	
Serosite	presente	8 (11)	65 (89)	0,77
	ausente	12 (8,7)	126 (91,3)	
C3 e/ou C4 iniciais	consumido	8 (15,7)	43 (84,3)	0,14
	normal	12 (7,5)	148 (92,5)	
C3 e/ou C4 finais	consumido	8 (14,5)	47 (85,5)	0,11
	normal	11 (7,1)	144 (92,9)	
Anti-DNA inicial	positivo	9 (13,9)	56 (86,1)	0,23
	negativo	11 (7,5)	135 (92,5)	
Anti-DNA final	positivo	8 (14,3)	48 (85,7)	0,17
	negativo	11 (7,1)	143 (92,9)	
SLEPDAI inicial	≥ 3	9 (14,1)	55 (85,9)	0,21
	< 3	11 (7,5)	136 (92,5)	
SLEPDAI Final	≥ 3	9 (13,6)	57 (86,4)	0,19
	< 3	10 (6,9)	134 (93,1)	
SLICC/ACR-SDI	≥ 1	4 (7,8)	47 (92,2)	0,79
	< 1	16 (10)	144 (90)	

LES: lúpus eritematoso sistêmico; SLEPDAI: Systemic Lupus Erythematosus Pregnancy Disease Activity Index;

SLICC/ACR-SDI: Índice de danos do *Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology*

Tabela 4 - Variáveis clínicas e laboratoriais potencialmente associadas à infecção urinária

Variáveis		Infecção urinária n (%)	Sem infecção urinária - n (%)	p-valor
LES cutâneo mucoso	presente	36 (17,6)	168 (82,4)	0,89
	ausente	6 (20,7)	23 (79,3)	
LES hematológico	presente	27 (21,3)	100 (78,7)	0,23
	ausente	15 (14,3)	90 (85,7)	
LES renal	presente	16 (16,3)	82 (83,7)	0,69
	ausente	26 (19,3)	109 (80,7)	
LES neuropsiquiátrico	presente	9 (22)	32 (78)	0,62
	ausente	33 (17,2)	159 (82,8)	
LES articular	presente	39 (18,4)	173 (81,6)	0,77
	ausente	3 (14,3)	18 (85,7)	
Serosite	presente	18 (21,7)	65 (78,3)	0,28
	ausente	24 (16)	126 (84)	
C3 e/ou C4 iniciais	consumido	11 (20,4)	43 (79,6)	0,37
	normal	31 (17,3)	148 (82,7)	
C3 e/ou C4 finais	consumido	16 (25,4)	47 (74,6)	0,12
	normal	26 (15,3)	144 (84,7)	
Anti-DNA inicial	positivo	16 (22,2)	56 (77,8)	0,35
	negativo	26 (16,1)	135 (83,9)	
Anti-DNA final	positivo	19 (28,4)	48 (71,6)	0,02*
	negativo	23 (13,9)	143 (86,1)	
SLEPDAI Inicial	≥3	15 (21,4)	55 (78,6)	0,48
	<3	27 (16,6)	136 (83,4)	
SLEPDAI Final	≥3	20 (26)	57 (74)	0,04*
	<3	20 (13)	134 (87)	
SLICC/ACR-SDI	≥1	14 (23)	47 (77)	0,33
	<1	28 (16,3)	144 (83,7)	

LES: lúpus eritematoso sistêmico; SLEPDAI: Systemic Lupus Erythematosus Pregnancy Disease Activity Index; SLICC/ACR-SDI: Índice de danos do *Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology*

O aumento de chance de infecções gerais foi encontrado com o uso da prednisona de forma geral e na dose $\geq 5\text{mg}/\text{dia}$ no início e final da gestação ($p=0,03$, $p=0,01$, $p=0,03$ e $p=0,02$). Quanto ao acometimento respiratório, houve maior chance no final da gestação com o uso da prednisona em qualquer dose ($p=0,02$) e no início da gestação com a dose $\geq 10\text{mg}/\text{dia}$ ($p=0,01$). A análise multivariada não confirmou a associação com a dose $\geq 10\text{mg}/\text{dia}$. As infecções urinárias tiveram maior chance de ocorrência com a prednisona $\geq 5\text{mg}/\text{dia}$ no início da gestação, associação não confirmada na análise multivariada (tabela 9).

Encontrou-se associação entre AZA e infecção apenas para o acometimento respiratório no final do período gestacional ($p=0,02$). O uso da HCQN não teve associação com infecções.

A dose cumulativa total da prednisona e da ciclofosfamida não pode ser calculada pela ausência destas informações nos prontuários, visto que algumas pacientes foram encaminhadas de outra unidade hospitalar para acompanhamento apenas durante o pré-natal no HUPE. Pelo mesmo motivo não foi possível avaliar a relação da dose de AZA pelo peso da paciente com a infecção.

Tabela 5 - Medicamentos potencialmente associados à infecção

Medicamento		Infecção n (%)	Sem infecção n (%)	p-valor
Prednisona Início	presente	45 (30)	105 (70)	0,02*
	ausente	18 (17,3)	86 (82,3)	
Prednisona Final	presente	47 (30,5)	107 (69,5)	0,01*
	ausente	16 (16)	84 (84)	
Prednisona ≥5mg/dia Início	presente	43 (30,4)	98 (69,6)	0,02*
	ausente	20 (17,7)	93 (82,3)	
Prednisona ≥5mg/dia Final	presente	44 (30,6)	100 (69,4)	0,02*
	ausente	19 (17,3)	91 (82,7)	
Prednisona ≥10mg/dia Início	presente	25 (33,3)	50 (66,7)	0,06
	ausente	38 (21,2)	141 (78,8)	
Prednisona ≥10mg/dia Final	presente	26 (30,2)	60 (69,8)	0,2
	ausente	37 (22)	131 (78)	
Prednisona ≥40mg/dia Início	presente	3 (23,1)	10 (76,9)	1
	ausente	60 (24,9)	181 (75,1)	
Prednisona ≥40mg/dia Final	presente	3 (16,7)	15 (83,3)	0,57
	ausente	60 (25,4)	176 (74,6)	
Hidroxiclороquina Início	presente	59 (24,9)	178 (75,1)	1
	ausente	4 (23,5)	13 (76,5)	
Hidroxiclороquina Final	presente	61 (24,4)	189 (75,6)	0,26
	ausente	2 (50)	2 (50)	
Azatioprina Início	presente	27 (29,3)	65 (70,7)	0,27
	ausente	36 (22,2)	126 (77,8)	
Azatioprina Final	presente	33 (29,7)	78 (70,3)	0,15
	ausente	30 (21)	113 (79)	

*Estatisticamente significativo

Tabela 6 - Medicamentos potencialmente associados à infecção respiratória

Medicamentos		Infecção Respiratória n (%)	Sem Infecção Respiratória n (%)	p-valor
Prednisona Início	presente	15 (12,5)	105 (87,5)	0,1
	ausente	5 (5,5)	86 (94,5)	
Prednisona Final	presente	17 (13,7)	107 (86,3)	0,02*
	ausente	3 (3,5)	84 (96,5)	
Prednisona ≥5mg/dia Início	presente	13 (12,3)	93 (87,7)	0,35
	ausente	7 (6,7)	98 (93,3)	
Prednisona ≥5mg/dia Final	presente	15 (13)	100 (87)	0,09
	ausente	5 (5,2)	91 (94,8)	
Prednisona ≥10mg/dia Início	presente	11 (18)	50 (82)	0,01*
	ausente	9 (6)	141 (94)	
Prednisona ≥10mg/dia Final	presente	11 (15,5)	60 (84,5)	0,06
	ausente	9 (6,4)	131 (93,6)	
Prednisona ≥40mg/dia Início	presente	2 (16,7)	10 (83,3)	0,32
	ausente	18 (9)	181 (91)	
Prednisona ≥40mg/dia Final	presente	3 (16,7)	15 (83,3)	0,39
	ausente	17 (8,8)	176 (91,2)	
Hidroxicloroquina Início	presente	19 (9,6)	178 (90,4)	1,0
	ausente	1 (7,1)	13 (92,9)	
Hidroxicloroquina Final	presente	20 (9,6)	189 (90,4)	1,0
	ausente	0 (0)	2 (100)	
Azatioprina Início	presente	10 (13,3)	65 (86,7)	0,24
	ausente	10 (7,3)	126 (92,7)	
Azatioprina Final	presente	14 (15,2)	78 (84,8)	0,02*
	ausente	6 (5)	113 (95)	

*Estatisticamente significativo

Tabela 7 - Medicamentos potencialmente associados à infecção urinária

Medicamentos		Infecção urinária n (%)	Sem infecção urinária n (%)	p-valor
Prednisona Início	presente	30 (22,2)	105 (77,8)	0,05
	ausente	12 (12,2)	86 (87,8)	
Prednisona Final	presente	30 (21,9)	107 (78,1%)	0,07
	ausente	12 (12,5)	84 (87,5%)	
Prednisona ≥ 5mg/dia Início	presente	30 (23,4)	98 (76,6)	0,02*
	ausente	12 (11,4)	93 (88,6)	
Prednisona ≥ 5mg/dia Final	presente	29 (22,5)	100 (77,5)	0,05
	ausente	13 (12,5)	91 (87,5)	
Prednisona ≥ 10mg/dia Início	presente	14 (21,9)	50 (78,1)	0,34
	ausente	28 (16,6)	141 (83,4)	
Prednisona ≥ 10mg/dia Final	presente	15 (20)	60 (80)	0,59
	ausente	27 (17,1)	131 (82,9)	
Prednisona ≥ 40mg/dia Início	presente	1 (9,1)	10 (90,9)	0,38
	ausente	41 (18,5)	181 (81,5)	
Prednisona ≥ 40mg/dia Final	presente	1 (6,3)	15 (93,7)	0,18
	ausente	41 (18,9)	176 (81,1)	
Hidroxicloroquina Início	presente	40 (17,4)	178 (77,6)	0,47
	ausente	2 (13,3)	13 (86,7)	
Hidroxicloroquina Final	presente	41 (17,8)	189 (82,2)	0,45
	ausente	1 (33,3)	2 (66,7)	
Azatioprina Início	presente	16 (19,8)	65 (80,2)	0,62
	ausente	26 (17,1)	126 (82,9)	
Azatioprina Final	presente	18 (18,8)	78 (81,3)	0,81
	ausente	24 (17,5)	113 (82,5)	

*Estatisticamente significativo

Tabela 8 - Razão de chance (OR) bruta e ajustada de infecções em geral em gestantes com LES

	OR bruto (IC 95%)	p-valor	OR ajustado	p-valor
SLEPDAI* 3-5 final	2,9 (1,43 – 6,19)	0,03	2,3 (1,07 – 4,97)	0,03
Prednisona final	2,26 (1,19 – 4,27)	1,82	1,82 (0,94 - 3,55)	0,07
Anti DNA final	2,45(1,35–4,4)	0,07	2,3 (0,95 – 3,43)	0,07

*transformação algorítima; LES: lúpus eritematoso sistêmico; SLEPDAI: *Systemic Lupus Erythematosus Pregnancy Disease Activity Index*

Tabela 9 - Razão de chance (OR) bruta e ajustada de infecções do trato urinário em gestantes com LES

	OR bruto (IC 95%)	p-valor	OR ajustado	p-valor
Idade ao diagnóstico ≥ 18anos	1,93 (0,98 – 3,8)	0,06	1,92 (0,96 – 3,84)	0,06
Prednisona≥5mg inicial	2,37 (1,15 – 4,9)	0,07	2,0 (0,94 – 4,28)	0,06
Anti DNA final	2.22,46(1,23– 4,9)	0,048	2,0 (1,01 – 4,24)	0,05

*transformação algorítima; LES: lúpus eritematoso sistêmico

Tabela 10 - Razão de chance (OR) bruta e ajustada de infecções respiratórias em gestantes com LES

	OR bruto (IC 95%)	p-valor	OR ajustada	p-valor
C3/C4 Final	2,23 (0,85 – 5,87)	0,45	1,48 (0,52 – 4,2)	0,46
SLEPDAI 3-5* Final	3,05 (1,0 -9,37)	0,17	2,31 (0,7 – 7,66)	0,19
Prednisona Inicial	3,88 (1,48-10,19)	0,05	2,75 (0,99 – 7,68)	0,05
Azatioprina Inicial	3,14 (1,14 – 8,61)	0,19	2,08 (0,7 – 6,17)	0,18

*transformação algorítmica; LES: lúpus eritematoso sistêmico; SLEPDAI: *Systemic Lupus Erythematosus Pregnancy Disease Activity*

O desempenho do modelo ajustado foi avaliado usando a curva ROC. O gráfico da curva ROC para o desfecho infecção em geral apresenta área abaixo da curva de 65,3%. O ponto de maior sensibilidade ($\hat{S}$) e especificidade ($\hat{E}$) do modelo apresenta $\hat{S} = 85,5\%$ e $\hat{E} = 62,8\%$. Para a infecção respiratória, a área abaixo da curva foi de 71,9%, e o ponto de maior sensibilidade e especificidade apresenta $\hat{S} = 68,4\%$ e $\hat{E} = 39,3\%$. Para a infecção urinária, a área abaixo da curva foi de 67,7%, e o ponto de maior sensibilidade e especificidade apresenta $\hat{S} = 71,5\%$ e $\hat{E} = 37,1\%$ (figuras 1 a 3). Estes valores expressam o desempenho de cada modelo múltiplo para discriminar a presença e ausência de infecção nas gestantes com lupus.

Figura 1 - Desempenho do modelo ajustado na curva ROC para infecção em geral

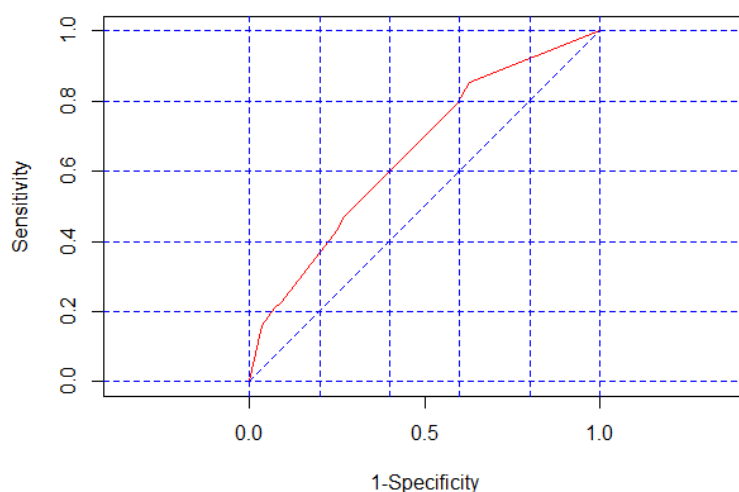


Figura 2 - Desempenho do modelo ajustado na curva ROC para infecção respiratória

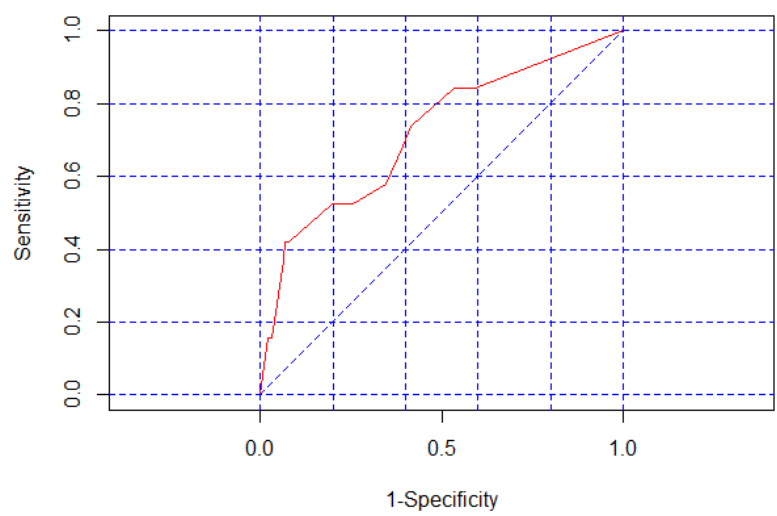
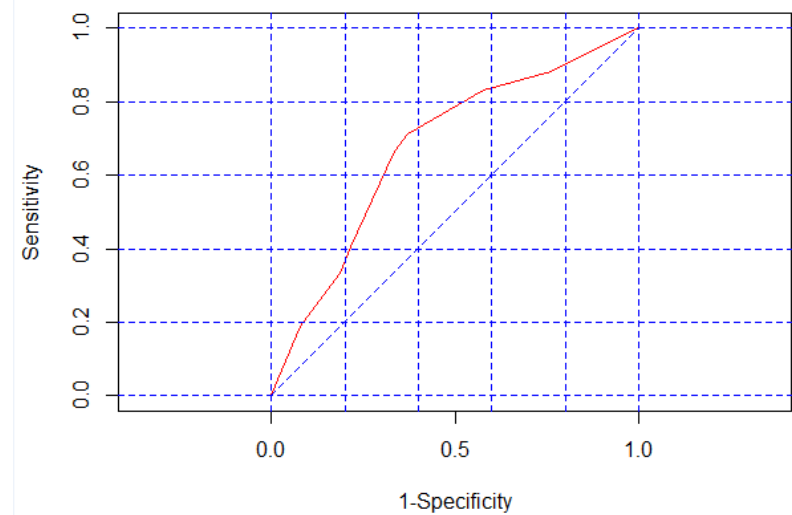


Figura 3 - Desempenho do modelo ajustado na curva ROC para infecção urinária



4. DISCUSSÃO

As infecções são preocupações frequentes em pacientes com LES, sendo a maior causa de mortalidade nessa população⁸. Sabe-se que quanto mais grave a doença, maior o risco de desenvolver infecção. As manifestações interferem com a morbidade, sendo necessário utilizar doses mais altas de glicocorticoides e uso de imunossupressores em algumas situações. Outros fatores de risco para infecção no LES já foram descritos. A presença de atividade de doença elevada, reativações frequentes, anti-DNA positivo, complemento sérico consumido e acometimento renal ao diagnóstico também apresentam maior risco de infecção^{45,48}.

A população de estudo foi homogênea não mostrando diferença significativa quanto aos fatores sociodemográficos. Entretanto, Rúa-Figueroa *et al.* (2017) descreveram maior chance de infecção na população afrodescendente⁶⁹ provavelmente pelo fato desse grupo étnico ter maior propensão à forma mais grave da doença, uso mais frequente de glicocorticoides e imunossupressores e menor acesso a sistema de saúde de qualidade. No entanto, neste estudo não encontrou-se diferença quanto à etnia. Na análise multivariada, a idade ao diagnóstico, apesar de estatisticamente não significativa ($p=0,06$) para infecção urinária, apresenta p-valor limítrofe. É necessário novos estudos com maior tamanho da população para confirmação desse dado.

Com relação às infecções, nosso estudo encontrou maior taxa de infecção do trato urinário do que os estudos de Gistrap e Ramin (2001) e Wing, Fassett e Getahun (2014) que descrevem taxa de infecção urinária na gestante sem LES entre 1 e 2%^{70,71}. Quanto à presença de pielonefrite, nosso estudo mostrou resultados semelhantes à literatura, com frequência de 0,5 a 2%^{70,71}. Glaser e Schaeffer (2015) relacionam essa incidência baixa de pielonefrite ao rastreio e tratamento precoces da bacteriúria assintomática e indicam o uso de imunossupressor como fator de risco para infecção do trato urinário⁷².

A presença de pneumonia também foi mais frequente no presente estudo. Lim *et al.* (2003) informam taxa de 0,01% de pneumonia na gestante⁷³. Estudos relacionam o aumento da taxa de pneumonia em gestantes à presença de doenças crônicas e ao uso de corticoides^{59,73}. O diagnóstico de pneumonia na gestação é feito por sintomas clínicos como febre, tosse e/ou dispneia, sendo correto e assertivo na maioria das mulheres sem doenças cardiopulmonares pré-existentes⁵⁹.

Em nosso estudo a necessidade de internação ocorreu em 5,9%, número muito inferior ao descrito por Teh *et al* (2018) que relataram internação em 11 a 45% dos casos de LES⁷⁴.

A presença de atividade de doença foi associada à infecção no nosso estudo. A análise bivariada encontrou associação quando estudado SLEPDAI ≥ 3 e SLEPDAI 3-5 com infecções gerais e do trato urinário. A análise multivariada confirmou a associação de SLEPDAI 3-5 com infecções gerais. Na literatura, a atividade de doença é considerada fator de risco para infecções. Jung e Suh (2017) citam, em seu estudo, a relação de infecção com atividade de doença, assim como a gravidade, que varia de leve a severa⁷⁵, porém não definem valor de corte do SLEDAI. Zonana-Nacach *et al.* (2001) e Pimentel-Quiroz *et al.* (2019) encontraram relação de infecção com SLEDAI ≥ 4 ^{76,77}, enquanto Jeong *et al.* (2009) afirma que o risco aumenta com SLEDAI ≥ 12 ⁴⁸. Essa informação foi confrontada por Jung *et al.* (2019) e Hou *et al.* (2018), que relataram que a infecção foi atribuída às medicações usadas no tratamento das reativações, não tendo relação direta com a atividade de doença, visto que são utilizadas doses maiores de corticoide e imunossupressores^{41,42}. No nosso estudo não foi vista a associação de infecção com atividade alta de doença (SLEPDAI ≥ 6). Tal situação provavelmente decorre do pequeno número de pacientes com SLEPDAI neste valor.

A presença de dano permanente neste estudo não teve associação com infecção. Ruá-Figueroa *et al.* (2017) foi o único estudo que encontrou associação entre a presença de qualquer dano permanente e infecções mais graves⁶⁹.

Com relação às manifestações clínicas do LES, este estudo não mostrou associação com infecções. Dois estudos recentes descreveram a presença de lúpus hematológico como fator de risco para infecções^{49,50}. Segundo Jung *et al.* (2019), a presença de manifestações hematológicas foi considerada fator de pior prognóstico dos pacientes portadores de lúpus eritematoso sistêmico⁴¹. A linfopenia e a leucopenia não foram avaliadas como marcador de infecção em nosso estudo devido à dificuldade de coleta desse dado. Teh *et al.* (2018), Jeong *et al.* (2009) e Pimentel-Quiroz *et al.* (2019) não encontraram associação de linfopenia com infecções^{48,74,77}. A leucopenia, contudo, foi associada a maior risco de infecção nos estudos de Danza e Irastorza (2013) e Lu *et al.* (2019)^{43,78}.

A presença de acometimento renal não foi encontrado como fator de risco para infecção neste estudo. Sabe-se que a presença de doença renal pelo LES é classicamente definida como fator de risco para infecção^{42,44,79}. Esta situação pode ter relação com acometimento mais grave da doença com necessidade maior do uso de imunossupressores e doses mais elevadas de glicocorticoides. Apesar do número representativo de quase metade das pacientes estudadas apresentarem doença renal prévia, não obteve-se a associação com infecções no presente estudo. Tal fato pode se justificar pelo fato de que apenas pequena parcela apresentava doença renal em atividade e, portanto, o uso de dose alta de glicocorticoides ocorreu em poucos casos.

O acometimento de serosas não influenciou quanto à presença de infecção no presente estudo. O artigo de Jung *et al.* (2019) foi o único estudo que encontrou maior frequência de serosite nos pacientes com infecção do que no grupo sem infecção⁴¹.

A presença do anticorpo anti-DNA é marcador de atividade de doença e também mostrou relação com infecção geral e do trato urinário na análise bivariada deste estudo, o que está de acordo com os estudos de Jeong *et al.* (2009) e Gladmann (2002)^{41,44}. A análise multivariada, contudo, não confirmou a associação com infecção geral e encontrou valor borderline para a associação com infecção do trato urinário.

A redução dos valores do complemento não foi associada à infecção neste estudo, apesar de ser descrita na literatura^{44,48}. Nem sempre é necessária a redução do complemento abaixo do valor de referência para avaliar atividade de doença. Em alguns casos, a análise da variação > 25% já é preditivo de reativação²³, ainda que de forma leve e sem repercussão clínica. A detecção dessa variação nem sempre foi possível pela ausência de exames anteriores, podendo ter falseado os dados encontrados.

Os glicocorticoides em dose variável são utilizados no tratamento das reativações. Nos casos leves, a prednisona costuma ser utilizada na dose máxima de 20mg/dia, sendo a dose entre 5-10mg tida como segura na gestação³¹. Doses mais elevadas e pulsoterapia com glicocorticoides são reservadas para casos de atividade moderada a grave³⁶. A corticoterapia é muito utilizada nos portadores de LES e foi considerada fator de risco independente para aumento da incidência de infecções graves em gestantes^{17,43}, embora alguns estudos não apontem essa associação^{41,43,45}. Em contraste com a segurança da dose entre 5-10 mg estabelecida na literatura, observamos chance duas vezes maior de infecção com a dose de prednisona $\geq 5\text{mg/dia}$ (OR: 2,05). Houve, também, relação entre prednisona $\geq 5\text{mg/dia}$ com infecção do trato urinário e entre prednisona $\geq 10\text{mg/dia}$ e infecção do trato respiratório na análise bivariada, o que não foi confirmada na análise multivariada provavelmente pela amostra reduzida de pacientes em uso da medicação com esse ponto de corte de dose. Jung *et al.* (2019) encontrou associação com infecção o uso de prednisona na dose $\geq 7,5\text{mg/dia}$ ⁴¹ enquanto Danzas *e al.* (2013) com a dose $\geq 10\text{mg/dia}$ ⁴³. Pimentel Quiroz *et al.* (2019) encontrou a mesma associação com prednisona $\geq 15\text{mg/dia}$ ⁷⁷. Jung e Suh (2017) citam a relação de infecção com doses de prednisona $\geq 7,5\text{-}10\text{mg/dia}$ ⁷⁵. O fato de encontrar associação entre doses mais baixas de corticoide e infecção geral e tipo-específico indica a necessidade do uso consciencioso desta medicação. Hoje em dia, há recomendação baseada em estudos *treat-to-target*, para uso da menor dose possível de corticoide para tratamento do LES⁷⁷. Nosso estudo não encontrou associação com doses mais elevadas do glicocorticoides e isto pode ser justificado pelo número

pequeno de pacientes em uso de dose $\geq 40\text{mg/dia}$. Além da prednisona, a azatioprina é o imunossupressor utilizado durante a gestação, pois apresenta perfil de segurança bem estabelecido durante esse período³⁵.

O presente estudo encontrou associação entre o uso da azatioprina e o desenvolvimento de infecção respiratória nas gestantes com lúpus na análise univariada, o que, entretanto, não foi confirmado na multivariada. Esta relação necessita de mais estudos, pois a literatura é conflitante. Firestein *et al.* (2013) mostraram associação quando utilizada nos últimos seis meses⁸, Feldman *et al.* (2017) também associaram o uso de azatioprina à infecção⁷⁹, enquanto Jung *et al.* (2019) não mostraram esta correlação⁴¹.

Neste estudo não foi encontrada a associação protetora da hidroxicloroquina com relação à infecção. A hidroxicloroquina, por sua propriedade antimicrobiana⁷⁷, é descrita como fator protetor ao reduzir o risco de reativações na gestação e puerpério¹⁴. Vários pesquisadores descrevem a redução do risco de desenvolver infecção com seu uso^{5,47,74}. Neste estudo, 92% das gestantes usavam HCQN durante a gestação, o que torna improvável a associação deste medicamento com as infecções.

O presente estudo apresenta como limitação o fato de algumas pacientes acompanharem no HUPE apenas durante a gestação, ficando os dados referentes ao diagnóstico de LES e acompanhamento anterior sujeitos à limitação de coleta. O subdiagnóstico de algumas infecções que ocorreram no período interconsultas e não foram presenciadas e nem relatadas no momento da consulta também pode ter ocorrido. A caracterização da infecção obteve diagnóstico clínico presumido em algumas situações devido à impossibilidade de realização de exames de imagem durante a gestação. Alguns exames laboratoriais não foram coletados no laboratório do hospital, dificultando o acesso às informações que não constavam no prontuário. Nem todas as pacientes coletaram culturas na vigência de infecção, o que inviabiliza a contabilização de infecções por determinado agente causador.

Em síntese, o presente estudo mostrou associação entre alguns fatores de risco e ocorrência de infecções. O aumento do número de infecções foi observado no grupo de gestante com LES estudado, assim como a presença de infecções que não ocorrem com tanta frequência nas gestantes sem LES. O dado mais significativo foi o fato da prednisona $\geq 5\text{mg/dia}$ ter associação com infecções de forma geral. Aprofundar, por isso, essas pesquisas confirmando as evidências atuais, traduz-se na melhor instrumentalização dos profissionais que lidam com gestação e LES, trazendo mais informações a fim de melhorar a qualidade de vida e reduzir a morbimortalidade deste grupo de pacientes. O estudo torna-se mais relevante pelo fato da literatura ser escassa acerca desse tema.

REFERÊNCIAS

1. Pastore DEA, Costa ML, Parpinelli MA, Surita FG. A Critical Review on Obstetric Follow-up of Women Affected by Systemic Lupus Erythematosus. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2018;40:209–224. doi: 10.1055/s-0038-1625951.
2. Carvalho MAP, Lanna CCD, Bertolo MB, Ferreira GA. *Reumatologia Diagnóstico e Tratamento.* 4 ed. São Paulo: AC Farmacêutica; 2014.
3. Nakashima CAK, *et al.* Incidência e aspectos clínico-laboratoriais do lúpus eritematoso sistêmico em cidade do Sul do Brasil. *Revista Brasileira de Reumatologia.* 2011;51(3),231-9.
4. Senna ER, De Barros AL, Silva EO, Costa IF, Pereira LV, Ciconelli RM, *et al.* Prevalence of rheumatic diseases in Brazil: a study using the COPCORD approach. *J Rheumatol.* 2004;31(3):594-7. PMID: 14994410.
5. Richiet J, Smyth A, Tower C, Helbert M, Venning M, Garovic VD. Maternal deaths in women with lupus nephritis: a review of published evidence. *Lupus.* 2012;21:534-41. doi: 10.1177/0961203311434939.
6. Venning M, Patel M. Lupus and connective tissue disease in pregnancy. In: *Renal disease and pregnancy. The Royal College of Obstetricians and Gynaecologists.* 2008:95-110. doi:10.1017/cbo9781107786103.010.
7. de Man YA, Hazes JM, van der Heide H, Willemsen SP, Groot, CJM, Steegers EAP, *et al.* Association of higher rheumatoid arthritis disease activity during pregnancy with lower birth weight: results of a national prospective study. *Arthritis Rheum* 2009;60:3196-206. doi:10.1002/art.24914.
8. Firestein GS, Budo R, Gabriel SE, Mcinnes IB, O'Dell JR. *Kelley's Textbook of Rheumatology.* 9 ed. Elsevier; 2013.
9. Saxena R, Mahajan T, Mohan C. Lupus nephritis: current update. *Arthritis Res Ther.* 2011;13(5):240. doi: 10.1186/ar3378.
10. Souza D, Santo A, Sato E. Mortality Profile Related to Systemic Lupus Erythematosus: A Multiple Cause-of-death Analysis. *J Rheumatol.* 2012;39(3):496-503. doi: 10.3899/jrheum.110241.
11. Fanouriakis A, Kostopoulou M, Cheema K, *et al.* 2019 Update of the Joint European League Against Rheumatism and European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association (EULAR/ERA-EDTA) recommendations for the management of lupus nephritis. *Ann Rheum Dis.* 2020;79(6):713-723. doi:10.1136/annrheumdis-2020-216924.
12. Pisetsky DS. The central role of nucleic acids in the pathogenesis of systemic lupus erythematosus. *F1000 Faculty Rev.* 2019;8:368. doi: <https://doi.org/10.12688/f1000research.17959.1>.

13. Cecin HA, Ximenes AC. Tratado Brasileiro de Reumato. Atheneu; 2015.
14. Jung JY, Suh CH. Infection in systemic lupus erythematosus, similarities, and differences with lupus flare. Korean J Intern Med. 2017;32:429-38. doi: doi.org/10.3904/kjim.2016.234.
15. Bertsias GK, Salmon JE, Boumpas DT. Therapeutic opportunities in systemic lupus erythematosus: state of the art and prospects for the new decade. Ann Rheum Dis. 2010;69:1603–11. doi: 10.1136/ard.2010.135186.
16. Gordon C. Pregnancy and autoimmune diseases. Best Pract Res Clin Rheumatol. 2004;18(3):359–79. doi:10.1016/j.berh.2004.02.012.
17. Wang P, Teng S, Lee F. Disease activity of pregnant women with systemic lupus erythematosus. J Chin Med Ass. 2015;78:193-4. doi: 10.1016/j.jcma.2014.12.007.
18. Rodrigues BC, Lacerda MI, Ramires de Jesús GR, Cunha dos Santos F, Ramires de Jesús N, Levy RA et al. The impact of different classes of lupus nephritis on maternal and fetal outcomes: a cohort study of 147 pregnancies. Lupus. 2019;0:1-9. doi:10.1177/0961203319829825.
19. Andreoli L, Bertsias G, 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;76:476–485. doi:10.1136/annrheumdis-2016-209770.
20. Irastoza GR, Khamashta MA. Managing lupus patients during pregnancy. Best Pract Res Clin Rheumatol. 2009;23:575-82. doi:10.1016/j.berh.2009.04.004.
21. Petri M. Pregnancy and Systemic Lupus Erythematosus. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2020;64:24-30. doi: doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2019.09.002.
22. Skorpen CG, Lydersen S, Gilboe IM, Skomsvoll JF, Salvesen K, Pam O *et al.* Influence of disease activity and medications on offspring birth weight, pre-eclampsia and preterm birth in systemic lupus erythematosus: a population-based study. Ann Rheum Dis. 2018;77(2):264-269. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211641.
23. Knight CL, Nelson-Piercy C. Management of systemic lupus erythematosus during pregnancy: challenges and solutions. Open Access Rheumatol. 2017;9:37–53. doi: 10.2147/OARRR.S87828
24. Clowse ME. Lupus activity in pregnancy. Rheum Dis Clin North Am. 2007; 33(2):237-52. doi:10.1016/j.rdc.2007.01.002.
25. Erasmus MC. The immune system and microbiome in pregnancy. Best Practice & Research Clinical Gastroenterology. 2020;44-5. doi.org/10.1016/j.bpg.2020.1016711521-6918/©

26. Jara JL, Medina G, Cruz-Dominguez P, Navarro C, Vera- Lastra O, *et al.* Risk factors of sistemic lúpus erythematosus flares during pregnancy. *Immunol Res.* 2014;60(2-3):184-92. doi: 10.1007/s12026-014-8577-1.
27. Lateef A, Petri M. Managing lupus patients during pregnancy. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2013;27(3):435-47. doi:10.1016/j.berh.2013.07.005.
28. Eudy A, Siega-Riz AM, Engel SM, Franceschini N, Howard AG, Clowse M and *et al.* Effect of pregnancy on disease flares in patients with systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis .* 2018; 77(6): 855–860. doi:10.1136/annrheumdis-2017-21253.
29. Tandon A, Ibañez D, Gladman DD, Urowitz MB. The effect of pregnancy on lupus nephritis. *Arthritis Rheum.* 2004;50(12):3941-6. doi:10.1002/art.20638.
30. 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 erithematosus. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 192:1897-904. doi: 10.1016/j.ajog.2005.02.063.
31. 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.* 2002; 41:643–50. doi:10.1093/rheumatology/41.6.643.
32. Gladman DD, Tandon A, Ibañez D, Urowitz MB. The effect of lupus nephritis on pregnancy outcome and fetal and maternal complications. *J Rheumatol.* 2010; 37:754–8. doi: 10.3899/jrheum.090872.
33. Desai R, Bateman BT, Huybrechts KF, Paterno E, Hernandez-Diaz S, Park Y, *et al.* Risk of serious infections associated with use of immunosuppressive agents in pregnant women with autoimmune inflammatory conditions: cohort study. *BMJ.* 2017;356:j895. doi:10.1136/bmj.j895.
34. Van de Garde MDB, Martinez FO, Melgert BN, Hylkema MN, Jonkers RE, Hamann J. Chronic exposure to glucocorticoids shapes gene expression and modulates innate and adaptive activation pathways in macrophages with distinct changes in leukocyte attraction. *J Immunol.* 2014;192(3):1196-208. doi: 10.4049/jimmunol.1302138.
35. Moroni G, Ponticelli C. Pregnancy in women with systemic lupus erythematosus(SLE). *EurJInternMed.*2016;32:7–12.doi:10.1016/j.ejim.2016.04.005.
36. Doria A, Tincani A, Lockshin M. Challenges of lupus pregnancies. *Rheumatology.* 2008;47(3):9–12. doi:10.1093/ rheumatology/ken151.
37. Clowse MEB, Magder L, Witter F, Petri M. Hydroxychloroquine in lupus pregnancy. *Arthritis Rheum.* 2006;54(11):3640–7. doi: 10.1002/art.22159.
38. Belizna C. Hydroxychloroquine as an anti-thrombotic in antiphospholipid syndrome. *Autoimmun Rev.* 2015;14(4):358–62. doi: 10.1016/j.autrev.2014.12.006.

39. Levy RA, Vilela VS, Cataldo MJ, Ramos RC, Duarte JL, Tura BR, et al. Hydroxychloroquine in lupus pregnancy: double-blind and placebo-controlled study. *Lupus*. 2001 Jun 2;10(6):401–4. doi: 10.1191/096120301678646137.
40. Goldet G, Howick J. Understanding GRADE: an introduction. *J Evid Based Med*. 2013;6(1):50–54. doi: 10.1111/jebm.12018.
41. Jung JY, Yoon D, Choi Y, Kim HA, Suh CH. Associated clinical factors for serious infections in patients with systemic lupus erythematosus. *Sci Rep*. 2019;9:9704. doi.org/10.1038/s41598-019-46039-5.
42. Hou C, Jin O, Zhang C. Clinical characteristics and risk factors of infections in patients with systemic lupus erythematosus. *Clin Rheumatol*. 2018;37(10):2699–2705 doi:10.1007/s10067-018-4198-8.
43. Danza A, Ruiz-Irastorza G. Infection risk in systemic lupus erythematosus patients: susceptibility factors and preventive strategies. *Lupus* 2013;22:1286–94. doi: 10.1177/0961 203313493032.
44. Gladman DD, Hussain F, Ibanez D, Urowitz MB. The nature and outcome of infection in systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2002;11:234–239. doi:10.1191/0961203302lu170oa.
45. Herrinton LJ, Liu L, Goldfien R, Michaels MA, Tran TN. Risk of Serious Infection for Patients with Systemic Lupus Erythematosus Starting Glucocorticoids with or without Antimalarials. *J Rheumatol*. 2016;43:1503–1509. doi:10.3899/jrheum.150671.
46. Teh, CL, Wan SA, Ling GR. Severe infections in systemic lupus erythematosus: disease pattern and predictors of infection-related mortality. *Clin Rheumatol*. 2018;37:2081–2086. doi:10.1007/s10067-018-4102-6.
47. Ugarte A, Danza A, Irastorza RG. Glucocorticoids and antimalarials in systemic lupus erythematosus: an update and future directions. *Curr Opin Rheumatol*. 2018;30: 482–489. doi:10.1097/BOR.0000000000000527.
48. Jeong SJ, Choi H, Lee HS, Han SH, Chin BS, Baek JH et al .Incidence and risk factors of infection in a single cohort of 110 adults with systemic lupus erythematosus. *Scand J Infect Dis*.2009;41: 268–74. doi:10.1080/00365540902744741.
49. Kasitanon N, Magder LS, Petri, M. Predictors of survival in systemic lupus erythematosus. *Medicine*. 2006;85:147–56. doi:10.1097/01.md.0000224709.70133.f7.
50. Miranda-Hernandez D, Cruz-Reyes C, Monsebaiz-Mora C, Gómez-Bañuelos E, Ángeles U, Jara LJ et al. Active haematological manifestations of systemic lupus erythematosus lupus are associated with a high rate of in-hospital mortality. *Lupus*. 2017;26:640–645. doi: 10.1177/0961203316672926.
51. Kourtis AP, Read JS, Jamieson DJ. Pregnancy and infection. *N Engl J Med*. 2014;370(23):2211–8. doi:10.1056/NEJMr1213566.

52. Petri M. Infection in systemic lupus erythematosus. *Rheum Dis Clin North Am* 1998;24:423-56. doi: 10.1016/s0889-857x(05)70016-8.
53. Wang Z, Wang Y, Zhu R, *et al.* Long-term survival and death causes of systemic lupus erythematosus in China: a systemic review of observational studies. *Medicine (Baltimore)* 2015;94:e794. doi: 10.1097/MD.0000000000000794.
54. Donaldson LB, De Alvarez RR. Further observations on lupus erythematosus associated with pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 1962;83:1461-73. doi:10.1016/s0002-9378(16)35991-9.
55. Ricardi N, Rotulo GA, Castagnola E. Definition of opportunistic infections in immunocompromised children on base of etiologies and clinical features: a summary for pratical purposes. *Curr Pediatric Rev.* 2019;15(4):197-206. doi: 10.2174/1573396315666190617151745.
56. Borba EF, Ribeiro AC, Martin P, Costa LP, Guedes LK, Bonfa E. Incidence, risk factors, and outcome of Herpes zoster in systemic lupus erythematosus. *J Clin Rheumatol* 2010;16:119-22. doi: 10.1097/RHU.0b013e3181d52ed7.
57. Feng PH, Tan TH. Tuberculosis in patients with systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis.* 1982;41:11-14. doi: 10.1136/ard.41.1.11.
58. Kang I, Park SH. Infectious complications in SLE after immunosuppressive therapies. *Curr Opin Rheumatol* 2003;15:528-34. DOI: 10.1097/00002281-200309000-00002.
59. Lim WS, Macfarlane JT, Colthorpe CL. Pneumonia and pregnancy. *Thorax.* 2001; 56(5):398-405. doi: 10.1136/thorax.56.5.398.
60. 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;163(3):153-63. doi:10.7326/M14-2235.
61. Mecacci F, Pieralli A, Bianchi B, Paidas MJ. The impact of autoimmune disorders and adverse pregnancy outcome. *Semin Perinatol.* 2007;31:223-6. doi:10.1053/j.semperi.2007.05.005.
62. Dalal DS, Patel KA, Patel MA. Systemic Lupus Erythematosus and Pregnancy: A Brief Review. *J Obstet Gynaecol India.* 2019;69(2):104-9. doi:10.1007/s13224-019-01212-8.
63. Mankee A, Petri M, Magder LS. Lupus anticoagulant, disease activity and low complement in the first trimester are predictive of pregnancy loss. *Lupus Sci Med.* 2015 Dec 9;2(1):e000095. DOI: 10.1136/lupus-2015-000095.
64. Surita FG, Parpinelli MA, Yonehara E, Krupa F, Cecatti JG. Systemic lupus erythematosus and pregnancy: clinical evolution, maternal and perinatal outcomes and placental findings. *Sao Paulo Med J* 2007;125(02):91–95. Doi: 10.1590/S1516-31802007000200005.

65. Naseri EP, Surita FG, Borovac-Pinheiro A, Santos M, Appenzeller S, Costallat LTL. Systemic Lupus Erythematosus and Pregnancy: A Single-Center Observational Study of 69 Pregnancies. *Rev Bras Ginecol Obstet* 2018;40:587–92. doi: <https://doi.org/10.1055/s-0038-1672136>.
66. Uribe AG, Vilá LM, McGwin Jr G, Sanchez ML, Reveille JD, Alarcon GS. The Systemic Lupus Activity Measure-Revised, the Mexican Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index (SLEDAI), and a Modified SLEDAI-2K Are Adequate Instruments to Measure Disease Activity in Systemic Lupus Erythematosus. *J Rheumatol*.2004;31:10.
67. Ginzler EM, Wofsy D, Isenberg D, Gordon C, Lisk L, Dooley MA. Nonrenal Disease Activity Following Mycophenolate Mofetil or Intravenous Cyclophosphamide as Induction Treatment for Lupus Nephritis. *Arthritis & Rheumatism*. 2010;62(1):211–21. doi: 10.1002/art.25052.
68. Sella EMC, Sato EI. Avaliação do Índice de Danos Permanentes Através de SLICC/ACR-DI em Pacientes com Mais de Cinco Anos de Diagnóstico de Lúpus Eritematoso Sistêmico. *Rev Bras Reumato*. 2004;44(2):115-22.
69. Rúa-Figueroa I, Lopez-Longo J, Galindo-Izquierdo M, *et al*. Incidence, associated factors and clinical impact of severe infections in a large, multicentric cohort of patients with systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum* 2017;47:38–45. doi: 10.1016/j.semarthrit.2017.01.010.
70. Gilstrap LC, Ramin SM. Urinary tract infections during pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2001;28(3):581-91. doi: 10.1016/s0889-8545(05)70219-9.
71. Wing DA, Fassett MJ, Getahun D. Acute pyelonephritis in pregnancy: an 18-year retrospective analysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2014;210(3):219. doi: 10.1016/j.ajog.2013.10.006.
72. Glaser AP, Schaafeffer AJ. Urinary Tract Infection and Bacteriuria in Pregnancy. *Urol Clin N Am*. 2015:547–60. Doi: 10.1016/j.ucl.2015.05.004.
73. Lim WS, Macfarlane JT, Colthorpe CL. Treatment of community-acquired lower respiratory tract infections during pregnancy. *Am J Respir Med* 2003;2(3):221-33. doi:10.1007/bf03256651.
74. Teh CL, Wan SA, Ling GR. Severe infections in systemic lupus erythematosus: disease pattern and predictors of infection-related mortality. *Clin Rheumatol*. 2018;37:2081–6. doi:10.1007/s10067-018-4102-6.
75. Jung YJ, Suh CH. Infection in systemic lupus erythematosus, similarities, and differences with lupus flare. *Korean J Intern Med*. 2017;32(3):429-38. Doi: 10.3904/kjim.2016.234.
76. Zonana-Nacach A, Camargo-Coronel A, Yanez P, Sanchez L, Jimenez-Balderas FJ, Fraga A. Infections in outpatients with systemic lupus erythematosus: A prospective study. *Lupus* 2001;10(7):505–10. doi: 10.1191/096120301678416088.

77. Pimentel-Quiroz VR, Ugarte-Gil MF, Harvey GB, Wojdyla D, Pons-Estel GJ, Quintana R, *et al.* Factors predictive of serious infections over time in systemic lupus erythematosus patients: data from a multi-ethnic, multi-national, Latin American lupus cohort. *Lupus*. 2019;28(9):1101-10. doi: 10.1177/0961203319860579.
78. Lu Z, Li J, Ji J, Gu Z, Da Z. Altered peripheral lymphocyte subsets in untreated systemic lupus erythematosus patients with infections. *Braz J Med Biol Res*. 2019;52(4)e8131. doi: 10.1590/1414-431X20198131.
79. Feldman CH, Marty FM, Winkelmayer WC, Guan H, Franklin JM, Solomon D H *et al.* Comparative Rates of Serious Infections among Patients with Systemic Lupus Erythematosus Receiving Immunosuppressive Medications. *Arthritis Rheumatol*. 2017; 69(2): 387–97. doi:10.1002/art.39849.

APÊNDICE A - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Estudo dos fatores de risco associados a infecções em gestantes com lúpus eritematoso sistêmico

Nome: _____ Idade: _____

Data: ____/____/____ C.Identidade: _____ Emitida por : _____

Endereço: _____ CEP: _____

Você está sendo convidada a participar deste projeto porque está sendo atendida pelo serviço de Obstetrícia ou Reumatologia do Hospital Universitário Pedro Ernesto. Este projeto tem por objetivo avaliar a incidência e os tipos de infecções nas gestantes com Lúpus Eritematoso Sistêmico, assim como identificar a presença de fatores de risco relacionados a essas infecções. Para participar, é necessário comparecer às consultas de pré-natal e realizar os exames solicitados. Este estudo será desenvolvido por médicos do Pedro Ernesto e alunos de medicina da UERJ.

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 não terá nenhum custo diferente dos que já vinha tendo com o seu tratamento e também não terá qualquer custo com os exames que serão realizados. Participando deste estudo também não receberá qualquer tratamento diferenciado em relação às outras pacientes.

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 : _____

Data: ____/____/____

Médicos responsáveis pelo projeto: Dr. Evandro M. Klumb (tel: 2868 8216), Dra. Daniele Maia de J. Valviesse, Dr. Guilherme R. R. de Jesús, Dr. Nilson R. de Jesús e Dra. Denise L. M. Monteiro (tel: 2868 8451).

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

Testemunha : _____ Testemunha : _____

APÊNDICE B - Justificativa para ausência do TCLE



UNIVERSIDADE DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO
HOSPITAL UNIVERSITÁRIO PEDRO ERNESTO



JUSTIFICATIVA PARA AUSÊNCIA DO TCLE

O projeto: **INFECÇÕES ASSOCIADAS AO USO DE IMUNOSSUPRESSORES NA GESTAÇÃO DA PACIENTE COM LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO** tendo como responsáveis o autor Daniele Maia de Jesus ~~Valviesse~~ e o orientador Denise Leite Maia Monteiro, que utilizará como instrumento de obtenção de dados a análise de prontuário e banco de dados do serviço de obstetrícia e, por ser tratar de uma pesquisa do tipo coorte retrospectivo, com inclusão da avaliação dos dados de 150 gestantes que foram acompanhadas no período de 2011 até 2018, há dificuldade de acesso e localização para assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido, visto que essas pacientes não se encontram mais em acompanhamento no serviço de obstetrícia do Hospital Universitário Pedro Ernesto. Desta forma, venho solicitar ao Comitê de Ética em Pesquisa do HUPE que me autorize a coleta dos dados sem a necessidade de obtenção do TCLE.

Declaro ainda que, os materiais ou dados coletados, serão utilizados apenas para uso específico da pesquisa resguardando a identificação dos pacientes e o sigilo dos dados.

Período de: 04/09/2018 à 30/12/2019

Daniele Maia de Jesus ~~Valviesse~~
Nome do pesquisador


Assinatura

06/11/2018
Data

APÊNDICE C - Questionário semi estruturado

FICHA DE COLETA DE DADOS DE GESTANTES COM 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 ____ / ____ / ____

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: _____

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 $< 4000/\text{mm}^3$, em > 2 ocasiões (); Linfopenia $< 1000/\text{mm}^3$, em > 2 ocasiões (); Trombocitopenia $< 100\,000/\text{mm}^3$ 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: ____; suspenso ()- IG: ____ sem.

Antagonistas da ATII (Classe B/D): () dose diária: ____ mg,
substância: ____; suspenso ()- IG: ____ sem.

Diuréticos (Classe D): () dose diária: ____ mg,
substância: ____; suspenso ()- 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 - $\leq$ 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 - $\leq$ 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:

Esponâneo () 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 Retaivo () 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: 1º _____ 5º _____

() 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 D - Formato final do artigo científico aceito**Abstract**

Objective: To analyze the occurrence and risk factors associated with infections during pregnancy in patients with systemic lupus erythematosus (SLE).

Methods: Retrospective cohort study using the data of pregnant women followed up between 2011 and 2018 at a university hospital.

Results: The data of 221 pregnant in women with SLE were analyzed. The incidence of infections was 22.6% (50/221), with the urinary tract being the most frequent site of infection (32/221, 14.5%) followed by the respiratory tract (15/221, 6.8%). The bivariate analysis showed that active disease, hematologic SLE, reduced complement and use of prednisone ≥ 5 mg and ≥ 10 mg increased the chance of infection during early pregnancy ($p=0.05$, $p=0.04$, $p=0.003$, $p=0.008$, and $p=0.02$), while disease activity and anti-DNA positivity increased it at the end of pregnancy ($p=0.03$ and $p=0.04$). Prednisone at a dose ≥ 5 mg increased the chance of infection in the beginning ($p=0.01$) and at the end of pregnancy ($p=0.008$). Multivariate analysis showed that increasing the dose of prednisone from 5 mg to 10 mg tripled the chance of developing infections in pregnant women with lupus ($p=0.02$).

Conclusion: The study showed an increased chance of infections in pregnant women with SLE and it was associated with the use of prednisone.

Keywords: Systemic Lupus Erythematosus; infection; pregnancy; risk factors.

Introduction

Systemic lupus erythematosus (SLE) is common in women of reproductive age¹. There is a higher incidence of infection in pregnant women with SLE than in those without SLE². The relationship between disease activity and infection has already been described, suggesting that

an unbalanced immune response increases the vulnerability to infections². Together, these factors increase the incidence of infections, which are the cause of 30% of all deaths in patients with SLE and are the leading cause of mortality in this population³. Evidence suggests that in pregnant women with SLE, there is a higher risk of maternal death due to serious infections¹.

The main objective of this study was to evaluate the incidence of infections in pregnant women with SLE and to identify the sites of infections and the associated risk factors.

Methods

This was an observational cohort study based on retrospective data. It included pregnant women with SLE according to the classification criteria proposed by the American College of Rheumatology⁴. These women were followed up at the prenatal clinic for autoimmune diseases at Pedro Ernesto University Hospital (HUPE), State University of Rio de Janeiro, from 2011-2018.

Data were obtained through the review of physical and electronic medical records. The data of all pregnant women from the first medical appointment until the time of delivery were collected.

Sociodemographic and reproductive factors, such as the age at diagnosis and delivery, ethnicity, number of pregnancies and live births, and risk factors related to infection in patients with SLE, such as disease activity, clinical and laboratory parameters, and medications used in the treatment of the underlying disease were evaluated.

Disease activity in early and late pregnancy was established using the pregnancy-adapted SLE Disease Activity Index (SLEPDAI)⁵. SLEPDAI values ≥ 3 ⁵ were considered as indicative of disease activity and their association with potential infection was analyzed. Disease activity was categorized following the SLEPDAI values as follows: inactive disease = 0, mild activity = 1–2, moderate activity = 3–5, high activity ≥ 6 . For the clinical analysis of

the underlying disease, the clinical manifestations were categorized into cutaneous, articular, serous, hematological, renal, pulmonary, and neuropsychiatric involvement. Laboratory evaluation was performed to detect the presence of lymphopenia at diagnosis, consumption of C3 and/or C4, and presence of positive anti-DNA at the beginning and end of pregnancy.

Lupus nephritis was defined as proteinuria ≥ 500 mg in a 24 hour urine sample or protein/creatinine ratio ≥ 0.5 in a single urine sample, presence of nephrotic syndrome or acute or chronic renal failure due to SLE, or confirmation on renal biopsy, according to the International Society of Nephrology/Renal Pathology Society-2003 classification.

The use of prednisone, hydroxychloroquine, and azathioprine in the beginning of and during pregnancy was analyzed. The intake of prednisone in the following doses: ≥ 5 mg/day, ≥ 10 mg/day, and ≥ 40 mg/day, was also analyzed.

In order to avoid collinearity, which occurs when two variables included in the model are strongly correlated, it was decided to include only one variable when they related to the same characteristic at two different moments (initial and final). Person's correlation was 0.85 (p-value < 0.0001), which indicates a strong correlation between the two variables.

Data were descriptively evaluated, including the analysis of the normal distribution of variables, and the proportions, means, standard deviations, medians, and the respective 95% confidence intervals (CI) were estimated. Categorical variables were expressed as frequency (n) and proportion (%), and continuous variables were expressed as mean and standard deviation or median. The relative proportions were calculated for two distinct groups, with and without infection. Medians were used to define the cutoff value used to convert numerical to categorical variables. The association between infection during pregnancy and the clinical and sociodemographic variables was determined by the bivariate analysis and multiple logistic regression, and the performance of the adjusted model was evaluated using the receiver operating characteristic (ROC) curve. The response variable of the adjusted model was the

presence of infection and the explanatory variables were the initial SLEPDAI score and final dose of prednisone. Missing data were excluded from the statistical analysis.

The chi-square (χ^2) and Fisher exact tests were used to compare categorical variables and outcomes (infection in pregnant women with SLE). Continuous variables were compared using student's t-test. The level of associations was evaluated by calculating the measures of associations (odds ratio [ORs]) and the respective 95% CIs. Statistical analyses were performed using Epi-info version 3.5.2 and R-Projeto version 3.3.1. A hypothesis test was used to compare proportions, using a significance level of 5%.

This study was approved by the Research Ethics Committee of HUPE, CAAE: 00407518.8.0000.5259.

Results

Were analysed 221 pregnancies. The age of patients with SLE at the time of delivery ranged between 15-47 years (mean=28.5±6.2; median=29 years). The mean age at the time of diagnosis of SLE was 20.3±6.8 years (from 4-47 years), median=20 years. The duration of disease remission ranged from 0 to 108 months (9 years), with a median of 6 months. Of the 221 patients, 42.5% (94) were caucasian.

The most frequent clinical manifestations of the underlying disease over the years in the 221 patients analyzed were cutaneous-mucosal manifestations in 87.3% (193), hematological manifestations in 128 (57.9%), and renal manifestations in 44%.3% (98) with a predominance of proliferative forms (classes III and IV) and class V, arthritis in 91.4% (202), and serositis in 35.8% (79).

Laboratory tests performed during pregnancy and the frequency of disease activity evaluated by a SLEPDAI value ≥ 3 were classified as shown in table 1.

All patients were on medication for the treatment and/or control of SLE during early pregnancy. Of these, 136 (61.5%) used prednisone, with a minimum dose of 2.5 mg/day and a maximum of 80 mg/day, with a mean of 8.7 ± 13.3 mg and a median=5 mg.

Hydroxychloroquine was used by 92.3% (205/221) of the patients. Azathioprine was used by 37.6% (83/221).

Of the 221 patients, 22.6% (50) had pregnancy-related infections. Urinary tract infections were the most common, seen in 14.5% (32/221), and respiratory tract infections were the second most common, seen in 6.8% (15/221). Of these, 4.5% (10/221) had community-acquired pneumonia.

Other infections with a lower incidence were: skin infections in 2.3% (5/221), with herpes zoster occurring in 1.8% (4/221) and being the most frequent infection, gastroenteritis in 0.9% (2/221), meningitis in 0.5% (1/221), bloodstream infections caused by a dialysis catheter in 0.5% (1/221), and reactivation of ocular toxoplasmosis in 0.5% (1/221) of the patients.

Clinical and laboratory variables, as well as individual medications (Table 1) and their relationship with infections were evaluated.

Disease activity, in general, was not associated with infections. However, an increased risk of active disease at the end of pregnancy in women with a SLEPDAI value 3–5 was identified ($p=0.03$).

Hematological involvement also increased the chance of infection ($p=0.04$) was associated with a 2-fold increase in the chance. Reduced complement during early pregnancy contributed to an increased chance of infection ($p=0.003$).

The presence of anti-DNA antibodies at the end of pregnancy was associated with an increased chance of infection ($p=0.04$).

Increased chance of infection with the use of prednisone, regardless of the dose, was observed at the beginning and end of pregnancy ($p=0.008$ and $p=0.03$).

Prednisone at a dose ≥ 5 mg/day was associated with an increased chance of infection in general ($p=0.01$) at the beginning, as well as at the end of pregnancy ($p=0.008$). A high chance of infection ($p=0.02$) in those on a dose ≥ 10 mg/day of prednisone was observed in early pregnancy. Multivariate analysis showed that increasing the dose of prednisone from 5 mg to 10 mg tripled the chance of developing infections in pregnant women with lupus in the study group (ORa= 3.15(1.22–8.12); $p=0.02$) (Table 2).

The goodness-of-fit of the model was evaluated using the ROC curve. The ROC curve graph for the infection outcome showed an area below the curve of 68%. The point of greatest sensitivity ($\hat{S}$) and specificity ($\hat{E}$) of the model was $\hat{S} = 70\%$ and $\hat{E} = 62\%$ (Figure 1). These values indicate the moderate performance of the adjusted model in differentiating the presence and absence of infection in pregnant women with lupus.

Discussion

Infections are a frequent concern in patients with SLE, being the major cause of mortality in this population⁶. They can increase morbidity, requiring the use of high doses of GCs and the use of immunosuppressants in some situations. High disease activity, frequent reactivations, anti-DNA positivity, serum complement consumption, and renal impairment at diagnosis are also associated with a higher risk of infection⁷.

The study population was homogeneous, showing no significant difference in terms of sociodemographic factors.

Our study found a higher rate of urinary tract infection than that reported in previous studies, which have reported the rate of urinary infection in pregnant women without SLE

between 1 and 2%⁸. Our study showed a rate of pyelonephritis similar to that reported in the literature, with a frequency of 0.5 to 2%⁸.

The presence of pneumonia was also frequent in this study. Lim *et al.* reported a rate of pneumonia of 0.01% in pregnant women⁹.

Disease activity was not associated with infection in our study. Disease activity has been previously reported as a risk factor for infection. Jeong *et al.* found an association between infection and SLEDAI value ≥ 12 ⁷. However, authors reported that the infection was attributed to medications used in the treatment of reactivations and not directly related to the disease activity^{2,10}. However, Pimentel-Quiroz *et al.* found an association between infection and SLEDAI values ≥ 4 ¹¹.

In this study, the only clinical manifestation of SLE that increased risk of infection was hematological involvement of the disease. A similar result was reported in recent study¹², and the presence of hematological manifestations was considered a factor for poor prognosis in these patients².

Renal involvement was not a risk factor for infection in this study. It is known that the presence of kidney disease due to SLE is typically defined as a risk factor for infection¹⁰. Despite the significant number of patients having previous kidney disease (almost 50% of the study cohort), it was not associated with infection in the present study, which can be explained by the small number of patients using high doses of GCs, since only a small proportion of the patients had active kidney disease.

Serosal involvement was not associated with infection in the present study. However, Jung *et al.* found a higher frequency of serositis in patients with infection².

Complement consumption and positive anti-DNA are markers of disease activity and were also associated with infection in this study. This finding agrees with that reported in the previous study⁷. In the bivariate analysis in this study, both were significantly associated with

infections in general; however, this was not seen in the multivariate analysis. However, these two markers of disease activity cannot always be easily dissociated. In some cases, an analysis of variation >25% is already predictive of reactivation¹³, albeit mild and without clinical repercussions.

GCs at variable doses are the first-line therapy to treat reactivations. In mild cases, prednisone is usually used at a maximum dose of 20 mg/day with a dose between 5–10 mg considered safe during pregnancy¹⁴. Higher doses and pulse therapy with GCs are reserved for cases of moderate to severe activity¹⁴. In contrast to the safety of the 5–10 mg dose reported in the literature, we observed a three times higher chance of infection with an increase in the dose from 5 to 10 mg of prednisone. Jung *et al.* found an association between infection and the use of prednisone at a dose ≥ 7.5 mg/day². The fact that our study did not find an association between high doses of GCs and the risk of infection can be explained by the small number of patients using doses ≥ 40 mg/day.

The present study found no association between the use of azathioprine and the risk of infection in pregnant women with lupus. Previous reports on this association are conflicting; hence, further studies are necessary. Feldman *et al.* also reported this association without defining the duration of use, while Jung *et al.* did not find this correlation^{2,15}.

A limitation of the present study is that some patients were followed up at the HUPE only during pregnancy, with data on the diagnosis of SLE being limited. Underdiagnosis of some infections during the period between the consultations that were not witnessed or reported at the time of the consultation might also have occurred. The infection was made by clinical diagnosis in some cases due to the limitations of performing the imaging tests during pregnancy. Some laboratory tests were not performed in the hospital laboratory, making it difficult to access information that was not in the medical records.

The present study clearly showed an association between some risk factors and infections. An increase in the number of infections was observed in the group of pregnant women with SLE. The most significant finding was the three-fold increase in the risk of infection with an increase in the dose of prednisone from 5 mg to 10 mg. Therefore, conducting further studies and confirming the current evidence will help professionals who deal with pregnancy and SLE, thereby improving the quality of life and reducing the morbidity and mortality in this patient group. This study is relevant considering the scarce literature on this topic.

CONFLICT OF INTEREST

The authors declare no conflicts of interest.

REFERENCES

1. Rodrigues BC, Lacerda MI, Ramires de Jesús GR, Cunha dos Santos F, Ramires de Jesús N, Levy RA et al. The impact of different classes of lupus nephritis on maternal and fetal outcomes: a cohort study of 147 pregnancies. *Lupus*.2019;0:1-9. doi:10.1177/0961203319829825
2. Jung JY, Yoon D, Choi Y , Kim HA, Suh CH. Associated clinical factors for serious infections in patients with systemic lupus erythematosus. *Sci Rep*.2019;9:9704. doi.org/10.1038/s41598-019-46039-5
3. Rúa-Figueroa I, Lopez-Longo J, Galindo-Izquierdo M, *et al*. Incidence, associated factors and clinical impact of severe infections in a large, multicentric cohort of patients with systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum*.2017;47:38–45. doi: 10.1016/j.semarthrit.2017.01.010
4. Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*.1997;40(9):1725. doi: 10.1002/art.1780400928

5. Ginzler EM, Wofsy D, Isenberg D, Gordon C, Lisk L, Dooley MA. Nonrenal Disease Activity Following Mycophenolate Mofetil or Intravenous Cyclophosphamide as Induction Treatment for Lupus Nephritis. *Arthritis & Rheumatism*.2010;62(1):211–221. doi: 10.1002/art.25052
6. Teh CL, Wan SA, Ling GR. Severe infections in systemic lupus erythematosus: disease pattern and predictors of infectionrelated mortality. *Clin Rheumatol*. 2018;37:2081–2086. doi:10.1007/s10067-018-4102-6
7. Jeong SJ, Choi H, Lee HS, Han SH, Chin BS, Baek JH *et al*. Incidence and risk factors of infection in a single cohort of 110 adults with systemic lupus erythematosus. *Scand J Infec Dis*.2009;41: 268–274. doi:10.1080/00365540902744741
8. Wing DA, Fassett MJ, Getahun D. Acute pyelonephritis in pregnancy: an 18-year retrospective analysis. *Am J Obstet Gynecol*.2014;210(3):219. doi: 10.1016/j.ajog.2013.10.006
9. Lim WS, Macfarlane JT, Colthorpe CL. Treatment of community-acquired lower respiratory tract infections during pregnancy. *Am J Respir Med*.2003;2(3):221-33. doi:10.1007/bf03256651
10. Hou C, Jin O, Zhang C. Clinical characteristics and risk factors of infections in patients with systemic lupus erythematosus. *Clin Rheumatol*.2018. doi:10.1007/s10067-018-4198-8
11. Pimentel-Quiroz VR, Ugarte-Gil MF, Harvey GB, Wojdyla D, Pons-Estel GJ, Quintana R, *et al*. Factors predictive of serious infections over time in systemic lupus erythematosus patients: data from a multi-ethnic, multi-national, Latin American lupus cohort. *Lupus*.2019;28(9):1101-10. doi:10.1177/0961203319860579
12. Miranda-Hernandez D, Cruz-Reyes C, Monsebaiz-Mora C, Gómez-Bañuelos E, Ángeles U, Jara LJ *et al*. Active haematological manifestations of systemic lupus erythematosus lupus are associated with a high rate of in-hospital mortality. *Lupus*.2017;26:640–645. doi: 10.1177/0961203316672926
13. Knight CL, Nelson-Piercy C. Management of systemic lupus erythematosus during pregnancy: challenges and solutions. *Open Access Rheumatol*.2017;9:37–53. doi: 10.2147/OARRR.S87828
14. Clowse ME. Lupus activity in pregnancy. *Rheum Dis Clin North Am*.2007; 33(2):237-52. doi:10.1016/j.rdc.2007.01.002
15. Feldman CH, Marty FM, Winkelmayr WC, Guan H, Franklin JM, Solomon D H *et al*. Comparative Rates of Serious Infections among Patients with Systemic Lupus Erythematosus Receiving Immunosuppressive Medications. *Arthritis Rheumatol*.2017; 69(2): 387–397. doi:10.1002/art.39849

TABLES AND FIGURE

Table 1: Clinical/laboratory variables potentially associated with infection

Variables		Infection n (%)	Without infection n (%)	p-value
Cutaneous mucous SLE	present	44 (19.9%)	149 (67.4%)	0.87
	absent	6 (2.71%)	22(9.95%)	
Hematologic SLE	present	35 (15.8%)	93 (43.0 %)	0.04*
	absent	15 (67.9 %)	78 (35.3 %)	
Renal SLE	present	21 (9.5%)	77 (34.8%)	0.7
	absent	29 (13.1%)	94 (42.5%)	
Neuropsychiatric SLE	present	13 (5.9%)	31 (14.3%)	0.22
	absent	37 (16.7%)	140 (63.3%)	
Joint SLE	present	48 (21.7%)	154 (69.6%)	0.19
	absent	2 (0.9%)	17 (7.7%)	
Serositis	present	19 (8.6%)	60 (27.1%)	0.7
	absent	31 (14.0%)	111 (50.2%)	
Initial C3 and/or C4	consumed	22 (9.9%)	47 (21.3%)	0.03*
	normal	28 (12.7%)	124 (56.1%)	
Final C3 and/or C4	consumed	15 (6.8%)	43 (19.5%)	0.49
	normal	35 (15.8%)	128 (57.9%)	
Initial Anti-DNA	positive	21(9.5%)	49 (22.2 %)	0.07
	negative	29 (13.1%)	122 (55.2%)	
Final Anti-DNA	positive	26 (11.8%)	61 (27.6%)	0.04*
	negative	24 (10.9%)	110 (49.8%)	
Initial SLEPDAI	≥ 3	22 (9.9%)	50 (22.6%)	0.05
	< 3	28 (12.7%)	121 (54.8%)	
Final SLEPDAI	≥ 3	23 (10.4%)	55 (24.9%)	0.44

	<3	27 (12.2%)	116 (54.5%)	
Prednisone	present	38 (17.2%)	98 (44.3%)	0.02*
	absent	12 (5.4%)	73 (33.0%)	
Final prednisone	present	39 (17.6%)	98 (4.4%)	0.008*
	absent	11 (5.0%)	73 (33.0%)	
Initial prednisone $\geq$ 5 mg/day	present	37 (16.7%)	93 (42.1%)	0.01*
	absent	13 (5.8%)	78 (35.3%)	
Final prednisone $\geq$ 5 mg/day	present	37 (16.7%)	91 (41.2%)	0.008*
	absent	13 (5.8)	80 (36.2%)	
Initial Prednisone $\geq$ 10 mg/day	present	22 (9.9%)	46 (20.8%)	0.02*
	absent	28 (12.7%)	125 (56.6%)	
Final prednisone $\geq$ 10 mg/day	present	23 (10.4%)	54 (24.4%)	0.06
	absent	27 (12.2%)	117 (51.5%)	
Initial prednisone $\geq$ 40 mg/day	present	3 (1.4%)	10 (4.5%)	0.93
	absent	47 (21.3%)	161 (72.8%)	
Final prednisone 40 mg/day	present	3 (1.4%)	15 (6.79%)	0.56
	absent	47 (21.3%)	156 (70.6%)	
Initial hydroxychloroquine	present	46 (20.8%)	159 (72%)	0.79
	absent	4(1.8%)	12 (5.4%)	
Final hydroxychloroquine	present	48 (21.7%)	169 (76.5%)	0.26
	absent	2 (0.9)	2 (0.9%)	
Initial azathioprine	present	21 (9.5%)	62 (28.1%)	0.46
	absent	29 (13.1%)	109 (49.3%)	
Final azathioprine	present	27 (1.,2%)	71 (32.1%)	0.12
	absent	23 (10.4%)	100 (45.2%)	

*Statistically significant

Abbreviations: SLE, systemic lupus erythematosus; SLEPDAI; pregnancy-adapted SLE Disease Activity Index

Table 2. Crude and adjusted odds ratio (OR) of infections in general in pregnant women with systemic lupus erythematosus

	Crude OR (95% CI)	P-value	Adjusted OR	P-value
Initial SLEPDAI*	1.28 (0.88–1.81)	0.21	1.01 (0.65 – 1.57)	0.96
Initial SLEPDAI*	1.24 (0.88–1.75)	0.21		
Initial prednisone				
0 mg	1			
5mg	2.32 (0.98–5.47)	0.05		
10 mg	3.25 (1.39–7.62)	0.01		
40mg	2.18 (0.52–9.17)	0.29		
Final prednisone				
0 mg	1			
5mg	2.82 (1.17–6.80)	0.02	3.05 (1.20 – 7.77)	0.02
10 mg	3.27 (1.41–7.57)	0.01	3.15 (1.22 – 8.12)	0.02
40mg	1.49 (0.37–5.99)	0.57	1.57 (0.35 – 7.02)	0.56
Initial azathioprine				
0 mg	1			
50 mg	0.51 (0.06–4.24)	0.53		
100mg	2.09 (0.97–4.48)	0.06		
150mg	0.82 (0.28–2.36)	0.71		
200 mg	3.44 (0.72–16.5)	0.12		
Final azathioprine				
0 mg	1			
50 mg	1.37 (0.41–4.58)	0.61		
100mg	1.19 (0.51–2.80)	0.68		
150mg	1.08 (0.37–3.16)	0.89		
200 mg	2.06 (0.18–23.5)	0.56		

*log transformation

Logistic regression models whose response variable was “infection in general”. The explanatory variables of the multiple model were: initial SLEPDAI and final Prednisone

Abbreviation: SLEPDAI; pregnancy-adapted SLE Disease Activity Index

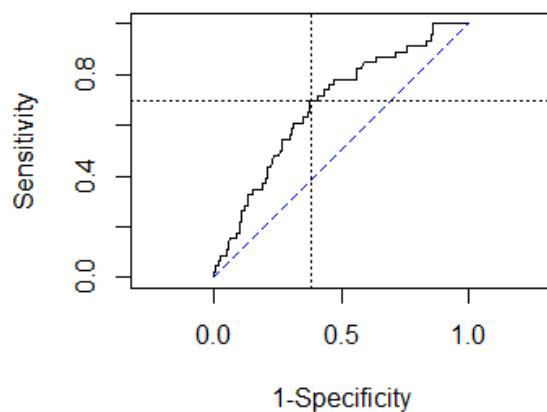


Figure 1. Performance of the model adjusted in the receiver operating characteristic curve for infection in general

ANEXO A - SLEPDAI: Systemic Lupus Erythematosus Prenancy Disease Activity Index

<u>Descrição</u>	<u>Definição</u>	<u>Pontos</u>
Convulsão	Início recente. Excluir infecção metabólica ou causas devido ao medicamento. <u>Excluir eclampsia.</u>	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 . Inclui 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. <u>Excluir paralisia de Bell.</u>	8
Dor de cabeça lúpica	Dor de cabeça severa persistente; pode ser enxaqueca, mas não deve ser responsiva à analgesia narcótica. <u>Excluir pré-eclâmpsia.</u>	8
Acidente vascular cerebral (AVC)	Novo início de acidente(s) vascular(es) cerebral(is). Excluir arteriosclerose. <u>Excluir eclampsia.</u>	8

SLEPDAI: Systemic Lupus Erythematosus Prenancy Disease Activity Index

Vasculite	Úlceração, gangrena, nódulos moles dos dedos, infarto periungueal, hemorragia <i>splinter</i> , ou biópsia ou arteriografia de vasculite. <u>Não considerar eritema palmar.</u>	8
Artrite	Mais de 2 articulações com dor e sinais de inflamação (isto é, sensibilidade, inchaço e efusão). <u>Não considerar derrame nos joelhos</u>	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. <u>Excluir cistite ou cilindros hemáticos vaginais originados de patologias placentárias.</u>	4
Proteinúria	> 0,5 g por 24 horas. Novo início ou aumento recente de mais que 0,5 g por 24 horas. <u>Excluir pré-eclâmpsia.</u>	4
Piúria	> 5 leucócitos por campo. Excluir infecção.	4
Nova erupção	Novo início ou recorrência de erupção do tipo inflamatório. <u>Não considerar cloasma.</u>	2
Alopecia	Novo início ou recorrência de perda anormal de cabelo difusa ou em placa. <u>Não considerar alopecia puerperal.</u>	2
Úlceras na mucosa	Novo início ou recorrência de úlceras nasais ou orais.	2
Pleurisia	Dor torácica pleurítica com atrito pleural ou efusão ou espessamento pleural. <u>Hiperventilação pode ser secundário a progesterona, dispnéia secundário ao aumento do útero</u>	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. <u>Aceitar queda de 25%</u>	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

SLEPDAI: Systemic Lupus Erythematosus Prenancy Disease Activity Index
(conclusão)

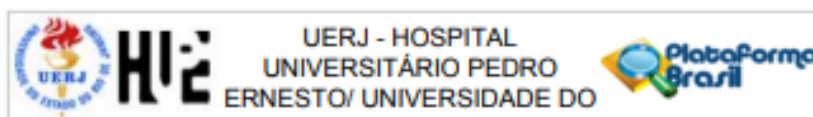
Trombocitopenia	< 100 000 plaquetas por mm^3 <u>Excluir pré-eclâmpsia, HELLP, trombocitopenia gestacional.</u>	1
Leucopenia	< 3000 leucócitos por mm^3 . Excluir causas devido ao medicamento. <u>Considerar <1000 linfócitos por mm^3</u>	1

ANEXO B - SLICC/ACR – SDI: Systemic Lupus International Collaborating Clinics

ITEM	Score (circulo)		
OCULAR (qualquer olho, por avaliação clínica)			
Catarata	0	1	
Alteração retiniana ou atrofia óptica	0	1	
NEUROPSIQUIÁTRICO			
Déficit cognitivo(Ex: perda de memória, dificuldade em cálculos matemáticos, má concentração, dificuldade na linguagem escrita ou falada, diminuição do nível de performance) ou Psicose Major	0	1	
Convulsões requerendo terapêutica por 6 meses	0	1	
Acidente vascular cerebral (alguma vez) (marcar 2 se número de episódios superior a 1) Ou ressecção não devida a malignidade	0	1	2
Neuropatia periférica ou craneana (excluindo nervo óptico)	0	1	
Mielite transversa	0	1	
RENAL			
Taxa de filtrado glomerular (TFG/GFR) medida ou estimada <50%	0	1	
Proteinúria das 24h > ou = a 3.5grs/24h	0	1	
Insuficiência renal terminal)			3
PULMONAR			
Hipertensão pulmonar (hipertrofia ventricular direita ou acentuação de S2)	0	1	
Fibrose pulmonar (radiografia e exame objectivo)	0	1	
Shrinking lung (radiografia)	0	1	
Fibrose pleural (radiografia)	0	1	
Enfarte pulmonar (radiografia) ou ressecção não devida a malignidade	0	1	
CARDIOVASCULAR			
Angina ou bypass arterial coronário	0	1	
Enfarte do miocárdio (alguma vez) (marcar 2 se número de episódios superior a 1)	0	1	2
miocardiopatia (disfunção ventricular)	0	1	
Doença valvular /sopro diastólico, ou sopro sistólico >III/VI)	0	1	
Pericardite com duração superior a 6 meses ou pericardiectomia	0	1	

VASCULAR PERIFÉRICO			
Claudicação com duração superior a 6 meses	0	1	
Perda minor de tecido (alguma vez) (Ex polpa dos dedos)	0	1	
Perda significativa de tecido (alguma vez) (Ex dedo ou membro) (marcar 2 se número de episódios superior a 1)	0	1	2
Trombose venosa com edema e ulceração ou estase venosa	0	1	
GASTROINTESTINAL			
Enfarte ou ressecção de intestino abaixo do duodeno, baço, fígado, vesícula biliar (alguma vez) por qualquer causa (marcar 2 se número de locais superior a 1)	0	1	2
Insuficiência mesentérica	0	1	
Peritonite crónica	0	1	
Estenose esofágica ou cirúrgica do tracto gastrointestinal superior (alguma vez)	0	1	
Pancreatite	0	1	
MUSCULOESQUELÉTICO			
Atrofia ou fraqueza muscular	0	1	
Artrite erosiva ou deformante (incluindo deformidades redutíveis, excluindo necrose avascular)	0	1	
Osteoporose (radiográfica) com fractura ou colapso vertebral (excluindo necrose avascular)	0	1	
Necrose avascular (marcar 2 se número de episódios superior a 1)	0	1	2
Osteomielite	0	1	
Ruptura tendinosa	0	1	
PELE			
Alopécia crónica cicatricial	0	1	
Alopécia cicatricial extensa ou panículo para além do couro cabeludo e polpa digital	0	1	
Ulceração cutânea (não devida a trombose) por mais de 6 meses	0	1	
FALÊNCIA GONADAL PREMATURA	0	1	
DIABETES (INDEPENDENTEMENTE DO TRATAMENTO)	0	1	
MALIGNIDADE (EXCLUINDO DISPLASIA) (MARCAR 2 SE NÚMERO DE EPISÓDIOS SUPERIOR A 1)	0	1	2
	0	1	
TOTAL DO SCORE SLICC (0-49)			

ANEXO C - Aprovação do projeto no Comitê de Ética e Pesquisa



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Infecções associadas ao uso de imunossupressores na gestação da paciente com Lúpus Eritematoso Sistêmico

Pesquisador: Daniele Maia de Jesus Valviesso

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 00407518.8.0000.5259

Instituição Proponente: Hospital Universitário Pedro Ernesto

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.081.079

Apresentação do Projeto:

Continuação do Parecer: 2.989.904

Objetivo da Pesquisa:

Continuação do Parecer: 2.989.904

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Continuação do Parecer: 2.989.904

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Continuação do Parecer: 2.989.904

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Foram atendidas as considerações do Parecer anterior. Foram avaliadas as informações contidas na Plataforma Brasil e as mesmas se encontram dentro das normas vigentes e sem riscos eminentes aos participantes envolvidos de pesquisa.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

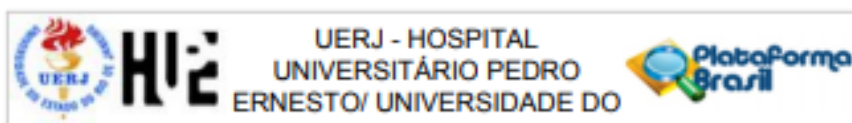
O projeto pode ser realizado da forma como está apresentado. Diante do exposto e à luz da Resolução CNS nº466/2012, o projeto pode ser enquadrado na categoria – APROVADO.

Considerações Finais a critério do CEP:

Tendo em vista a legislação vigente, o CEP recomenda ao Pesquisador: Comunicar toda e qualquer

Endereço: Avenida 28 de Setembro 77 - Tênia
Bairro: Vila Isabel **CEP:** 20.551-030
UF: RJ **Município:** RIO DE JANEIRO
Telefone: (21) 2866-8253 **E-mail:** cep.hupe.interno@gmail.com

Aprovação do projeto no Comitê de Ética e Pesquisa



Continuação do Parecer: 3.081.679

alteração do projeto e no termo de consentimento livre e esclarecido, para análise das mudanças; Informar imediatamente qualquer evento adverso ocorrido durante o desenvolvimento da pesquisa; O Comitê de Ética solicita a V. Sª, que encaminhe relatórios parciais de andamento a cada 06 (seis) Meses da pesquisa e ao término, encaminhe a esta comissão um sumário dos resultados do projeto; Os dados individuais de todas as etapas da pesquisa devem ser mantidos em local seguro por 5 anos para possível auditoria dos órgãos competentes.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1215106.pdf	06/11/2018 11:35:39		Aceito
Parecer Anterior	Projeto_origina_1215106.pdf	06/11/2018 11:34:00	Daniele Maia de Jesus Valviesse	Aceito
Outros	Resposta_ao_CEP_DanieleMaia.pdf	06/11/2018 11:33:32	Daniele Maia de Jesus Valviesse	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_mestrado_modificado_DanieleMaia.pdf	06/11/2018 11:33:15	Daniele Maia de Jesus Valviesse	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Justificativa_para_ausencia_de_TCLE_modificado_DanieleMaia.pdf	06/11/2018 11:32:46	Daniele Maia de Jesus Valviesse	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_DanieleMaia.pdf	06/11/2018 11:32:33	Daniele Maia de Jesus Valviesse	Aceito
Folha de Rosto	Folha_de_rosto_DanieleMaia.pdf	20/09/2018 22:36:52	Daniele Maia de Jesus Valviesse	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Declaracao_de_ciencia_da_unidade_DanieleMaia.pdf	11/09/2018 11:52:11	Daniele Maia de Jesus Valviesse	Aceito
Cronograma	Cronograma_DanieleMaia.pdf	11/09/2018 11:40:17	Daniele Maia de Jesus Valviesse	Aceito

Situação do Parecer:

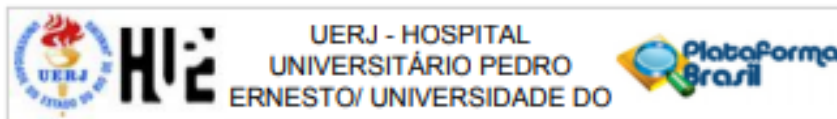
Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Endereço: Avenida 28 de Setembro 77 - Tênis
 Bairro: Vila Isabel CEP: 20.551-030
 UF: RJ Município: RIO DE JANEIRO
 Telefone: (21)2868-8253 E-mail: cep.hupe.interno@gmail.com

Aprovação do projeto no Comitê de Ética e Pesquisa



Continuação do Parecer: 3.081.079

RIO DE JANEIRO, 13 de Dezembro de 2018

Assinado por:
WILLE OIGMAN
(Coordenador(a))

Endereço: Avenida 28 de Setembro 77 - Térreo
Bairro: Vila Isabel CEP: 20.551-030
UF: RJ Município: RIO DE JANEIRO
Telefone: (21)2868-6253 E-mail: cep.hupe.interno@gmail.com

ANEXO D - Comprovação de aceite do artigo científico

Revista da Associação Médica Brasileira - Decision on Manuscript ID RAMB-2022-0074

Caixa de entrada x

◇ □ □

José Maria Soares Jr <onbehalf@manuscriptcentral.com>
para mim ▾

ter., 25 de jan. 09:22 (há 13 dias) ☆ ↶ ⋮

🌐 inglês ▾ > português ▾ Traduzir mensagem

Desativar para: inglês x

25-Jan-2022

Dear Dr. Valviesse:

It is a pleasure to accept your manuscript entitled "Risk factors associated with infections in pregnant women with systemic lupus erythematosus" in its current form for publication in the Revista da Associação Médica Brasileira.

Thank you for your fine contribution. On behalf of the Editors of the Revista da Associação Médica Brasileira, we look forward to your continued contributions to the Journal.

Sincerely,
Dr. José Maria Soares Jr
Editor-in-Chief, Revista da Associação Médica Brasileira
jsoares415@hotmail.com