



**Universidade do Estado do Rio de Janeiro**  
Centro Biomédico  
Faculdade de Ciências Médicas

Bruna Costa Rodrigues

**Análise da ocorrência de recém-nascidos pequenos para  
idade gestacional em mulheres com lúpus eritematoso  
sistêmico em uma unidade de referência do Estado de  
Rio de Janeiro**

Rio de Janeiro  
2018

Bruna Costa Rodrigues

**Análise da ocorrência de recém-nascidos pequenos para idade gestacional em mulheres com lúpus eritematoso sistêmico em uma unidade de referência do Estado de Rio de Janeiro**

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.

Orientador: Prof. Dr. Evandro Mendes Klumb

Rio de Janeiro

2018

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

R696 Rodrigues, Bruna Costa.

Análise da ocorrência de recém-nascidos pequenos para idade gestacional em mulheres com lúpus eritematoso sistêmico em uma unidade de referência do Estado de Rio de Janeiro. / Bruna Costa Rodrigues. – 2018.

122 f.

Orientador: Prof. Dr. Evandro Mendes Klumb

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

1. Lupus eritematoso sistêmico. 2. Recém-nascido – Teses. 3. Placenta – Teses. 4. Composição corporal – Teses. 5. Idade gestacional. 6. Resultado da gravidez. I. Klumb, Evandro Mendes. II. Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Faculdade de Ciências Médicas. III. Título.

CDU 616.5-002.52

Bibliotecária: Thais Ferreira Vieira – CRB7/5302

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

---

Assinatura

---

Data

Bruna Costa Rodrigues

**Análise da ocorrência de recém-nascidos pequenos para idade gestacional em mulheres com lúpus eritematoso sistêmico em uma unidade de referência do Estado de Rio de Janeiro**

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 24 de julho de 2018.

Orientador: 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. Dra. Denise Leite Maia Monteiro

Faculdade de Ciências Médicas - UERJ

---

Prof. Dr. Renato Augusto Moreira de Sá

Universidade Federal Fluminense

Rio de Janeiro

2018

## DEDICATÓRIA

Este trabalho é dedicado à minha família, por todo apoio, amor e compreensão nos momentos de ausência para a concretização deste projeto.

## AGRADECIMENTOS

Este estudo é resultado do trabalho incansável de profissionais que, apesar de todas as dificuldades administrativas, financeiras e políticas enfrentadas pela Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ) e pelo Hospital Universitário Pedro Ernesto (HUPE), não desistem do propósito de promover ensino de qualidade e assistência humanizada a uma população tão necessitada de acolhimento e de dedicação a sua saúde.

Ao meu orientador Prof. Dr. Evandro Mendes Klumb, minha enorme gratidão pela oportunidade de vencer uma frustração passada e profunda admiração pelo seu comprometimento com a geração do conhecimento científico e pela forma com que carinhosamente acolhe seus alunos nos projetos de pesquisa.

Ao Prof. Dr. Renato Augusto Moreira de Sá, por ter sido o primeiro a me incentivar a fazer o mestrado, a quem muito admiro e agradeço pelas oportunidades profissionais.

Ao Prof. Nilson Ramires de Jesús, chefe da Obstetrícia do Núcleo Perinatal da UERJ, que permitiu que eu acompanhasse o ambulatório de pré-natal de doenças reumáticas e autoimunes do HUPE, através do qual pude obter grande aprendizado sobre o acompanhamento de gestações de alto risco.

Ao Prof. Dr. Roger Abramino Levy, pelas oportunidades de publicação, pelos ensinamentos reumatológicos durante os atendimentos no pré-natal e pelo convívio alegre, tornando as tardes de quinta-feira mais leves.

Ao Prof. Guilherme Ribeiro Ramires de Jesús, que me incentivou a perseguir este sonho e que me inspira a seguir a carreira acadêmica pelo seu genuíno interesse em pesquisa.

À Prof. Flavia Cunha dos Santos, pela orientação e auxílio na condução das atividades assistenciais e acadêmicas, pela forma calma e tranquila de lidar com a vida, que me serve de exemplo a seguir.

À Marcela Ignacchiti Lacerda, amiga que levarei para a vida, pela parceria na obtenção dos dados para o estudo, pelo companheirismo nas atividades do curso e apoio nas questões profissionais e pessoais.

À acadêmica de Medicina Bruna Wafae, pelo auxílio na coleta dos dados dos recém-nascidos admitidos na unidade de terapia intensiva neonatal.

À Rosângela Martins, pela participação na realização da análise estatística das variáveis do estudo.

Às funcionárias e pacientes do ambulatório de pré-natal de doenças reumáticas e autoimunes do HUPE e da Medicina Fetal do Núcleo Perinatal da UERJ, pela oportunidade de aprendizado, troca de experiência e convívio harmonioso.

À equipe do arquivo médico do HUPE, pela cordialidade e empenho em facilitar o acesso aos prontuários médicos.

Aos meus pais, por me ensinarem desde cedo o valor do estudo, por acreditarem no meu potencial e me proporcionarem acesso a boas instituições de ensino, permitindo que eu construísse o patrimônio de conhecimento que hoje detenho.

À minha irmã Bárbara, que sempre esteve ao meu lado, vibrando com as minhas conquistas e me apoiando nos insucessos.

Ao meu companheiro Leandro, que soube compreender minha ausência para me dedicar a este trabalho, que pacientemente esteve ao meu lado nas muitas horas a frente do computador e que me estimula a perseguir o crescimento profissional.

À minha avó materna Maria da Glória (*in memoriam*), que me ensinou que tudo que deve ser feito, merece ser bem feito, razão pela sempre busquei dar o meu melhor nos compromissos acadêmicos.

Aos meus amigos, por todo incentivo para que eu concluísse o curso e chegasse ao dia da defesa.

A Deus, acima de tudo, por me sustentar em todos os momentos.

## RESUMO

RODRIGUES, Bruna Costa. *Análise da ocorrência de recém-nascidos pequenos para idade gestacional em mulheres com lúpus eritematoso sistêmico em uma unidade de referência do Estado de Rio de Janeiro*. 2018. 122 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Médicas) - Faculdade de Ciências Médicas, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2018.

O lúpus eritematoso sistêmico (LES) é associado a maior risco de insuficiência placentária e crescimento intrauterino restrito (CIUR), levando ao nascimento de conceptos pequenos para idade gestacional (PIG), definidos por peso ao nascer menor que o percentil 10. Fetos com CIUR têm mortalidade neonatal 10 vezes maior, maior risco de complicações neonatais, retardo no neurodesenvolvimento, e, na vida adulta, hipertensão, *diabetes*, hipercolesterolemia e doença cardiovascular. O presente estudo tem por objetivo analisar a ocorrência de recém-nascidos (RN) PIG em gestantes com LES acompanhadas no Hospital Universitário Pedro Ernesto (HUPE) entre 2011 e 2016. Estudamos a associação do nascimento de RN PIG com as características clínicas e laboratoriais maternas prévias a concepção, durante a gestação e com as comorbidades maternas. Trata-se de estudo de coorte com coleta retrospectiva e prospectiva dos dados, com inclusão de pacientes com 4 ou mais critérios de classificação de LES (ACR), gestações únicas e partos após 22 semanas. Foram excluídos recém-natos com malformações congênitas ou aneuploidias. Os dados foram obtidos por revisão de prontuário guiada por roteiro semi-estruturado. A comparação entre os grupos foi feita por regressão logística binária e usando teste *t de Student* ou *Mann-Whitney* e teste do *qui-quadrado* ( $\chi^2$ ) ou *exato de Fisher*, com significância de 5%. De 192 pacientes atendidas, 151 preenchem os critérios de inclusão. Foram 28 pacientes com RN PIG (18,5%), 19 destes (67,9%) com peso abaixo do percentil 3 e/ou alteração a dopplervelocimetria fetal (subgrupo de maior gravidade). Das variáveis prévias a concepção, foram mais frequentes nas pacientes com RN PIG, história prévia de nefrite (RR=3,01) e presença do anticorpo anti-RNP (RR=2,67). Das variáveis ocorridas durante a gestação, nefrite ativa na concepção (RR=2,93) e na gestação (RR=2,94), pulsoterapia com metilprednisolona (RR=20,3) e consumo de complemento C3 (RR=2,70) foram associados ao grupo PIG. A pulsoterapia foi preditora independente para nascimento PIG na análise multivariada. Foram mais frequentes, entre os RN PIG, óbito fetal (4,3 vezes) e admissão em unidade de terapia intensiva neonatal (3,2 vezes), e entre as mulheres com RN PIG, a atividade no puerpério (3,9 vezes) e hemorragia periparto (2,3 vezes). Todas as variáveis acima foram estatisticamente significativas ( $p < 0,05$ ).

Palavras-chave: Lúpus eritematoso sistêmico. Insuficiência placentária. Peso ao nascer.



## **ABSTRACT**

RODRIGUES, Bruna Costa. *Analysis of occurrence of small for gestational age infants in women with systemic lupus erythematosus at a reference unit in the State of Rio de Janeiro*. 2018. 122 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Médicas) - Faculdade de Ciências Médicas, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2018.

Systemic lupus erythematosus (SLE) is associated with a higher risk of placental insufficiency and fetal growth restriction, leading to birth of small for gestational age (SGA) concepts, defined by birthweight below the 10th percentile. Fetuses with IUGR have 10 times higher neonatal mortality, higher risk of neonatal complications, delay in neurodevelopment and, in adulthood, hypertension, diabetes, hypercholesterolemia and cardiovascular disease. The present study aims to analyze the occurrence of SGA newborns (NB) in pregnant women with SLE accompanied at the University Hospital Pedro Ernesto between 2011 and 2016. We studied the association of birth of SGA infants with clinical and laboratory maternal characteristics prior to conception, during gestation and with maternal comorbidities. This is a cohort study with retrospective and prospective data collection, with inclusion of patients with 4 or more SLE classification criteria (ACR), single pregnancies and deliveries after 22 weeks. Newborns with congenital malformations or aneuploidy were excluded. Data were obtained by review of medical records guided by a semi-structured script. The comparison between groups was done by logistic regression and using Student's t-test or Mann-Whitney and chi-square test ( $\chi^2$ ) or Fisher's exact, with significance of 5%. Of the 192 patients seen, 151 met the inclusion criteria. There were 28 patients with SGA NB (18.5%), 19 of these (67.9%) with birthweight below the 3rd percentile and / or altered fetal dopplervelocimetry (subgroup of greater severity). Of the pre-conception variables, previous history of nephritis (RR=3.01) and presence of anti-RNP antibody (RR=2.67) were more frequent in patients with SGA NB. Of the variables that occurred during gestation, active nephritis at conception (RR=2.93) and in gestation (RR=2.94), pulse therapy with methylprednisolone (RR=20.3) and consumption of C3 complement (RR=2.70) were associated with SGA group. Pulse therapy was an independent predictor for SGA birth in the multivariate analysis. Among SGA infants, fetal death (4.3 times) and neonatal intensive care unit admission (3.2 times) were more frequent and among women with SGA NB, activity in the puerperium (3.9 times) and peripartum hemorrhage (2.3 times). All of the above variables were statistically significant ( $p<0.05$ ).

Keywords: Systemic lupus erythematosus. Placental insufficiency. Birth weight.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Quadro 1 -	Modificações do organismo materno e sinais / sintomas de LES ativo .....	19
Quadro 2 -	Diferenças e semelhanças entre pré-eclâmpsia e nefrite lúpica ativa .....	27
Quadro 3 -	Causas de restrição de crescimento fetal .....	37
Quadro 4 -	Classificação do CIUR por estágios e fluxograma de monitorização fetal .....	41
Gráfico 1 -	Manifestações clínicas do LES e perfil imunológico na amostra total .....	53
Gráfico 2 -	Morbidade dos RN admitidos na UTI neonatal .....	66

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 -	Variáveis demográficas e clínicas do LES na amostra total .....	51
Tabela 2 -	Medicação em uso no início e no final da gestação na amostra total .....	54
Tabela 3 -	Atividade da doença por julgamento clínico e marcadores sorológicos no início e no final na amostra total .....	55
Tabela 4 -	Intercorrências na gestação na amostra total .....	57
Tabela 5 -	Características do parto e do recém-nascido na amostra total .....	58
Tabela 6 -	Manifestações clínicas do LES, perfil imunológico e comorbidades segundo o desfecho RN PIG .....	60
Tabela 7 -	Atividade da doença por julgamento clínico e marcadores sorológicos no início e no final da gestação segundo o desfecho RN PIG .....	61
Tabela 8 -	Variáveis clínicas e laboratoriais segundo o desfecho PIG maior gravidade .....	62
Tabela 9 -	Características do parto e do recém-nascido segundo a classificação PIG .....	64
Tabela 10 -	Análise multivariada. Regressão logística para desfecho RN PIG ...	65

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

A	Aborto
A2	Componente aórtico da segunda bulha cardíaca
AAS	Ácido acetilssalicílico
Ac	Anticorpo
ACR	<i>American College of Rheumatology</i>
AHAI	Anemia hemolítica autoimune
AIG	Adequado para idade gestacional
AINE	Anti-inflamatório não esteroide
APL	Anticorpo antifosfolípideo
ATII	Angiotensina II
AVC	Acidente vascular cerebral
BAVT	Bloqueio atrioventricular total
<i>BILAG</i>	<i>British Isles Lupus Assessment Group</i>
CIUR	Crescimento intrauterino restrito
DPP	Descolamento prematuro de placenta
DUM	Data da última menstruação
DV	Ducto venoso
EAS	Exame de elementos e sedimentos anormais na urina
ECA	Enzima conversora de angiotensina
<i>ECLAM</i>	<i>European Consensus Lupus Activity Measurements</i>
FAN	Fator antinuclear
FCF	Frequência cardíaca fetal
G	Gesta (número de gestações)
GIG	Grande para idade gestacional
HAS	Hipertensão arterial sistêmica
HELLP	Hemólise, elevação de enzimas hepáticas e plaquetopenia
HUPE	Hospital Universitário Pedro Ernesto
HVD	Hipertrofia ventricular direita

IAM	Infarto agudo do miocárdio
IC	Intervalo de confiança
I-ECA	Inibidor da enzima conversora de angiotensina
IG	Idade gestacional
IP	Índice de pulsatilidade
IRA	Insuficiência renal aguda
LAC	Anticoagulante lúpico
LES	Lúpus eritematoso sistêmico
NL	Nefrite lúpica
OMS	Organização Mundial da Saúde
P	Para (número de partos)
P2	Componente pulmonar da segunda bulha cardíaca
PE	Pré-eclâmpsia
PFE	Peso fetal estimado
PIG	Pequeno para idade gestacional
PIGF	Fator de crescimento placentário
RCP	Relação cerebroplacentária
RN	Recém-nascido
RNA	Ácido ribonucleico, do inglês <i>ribonucleic acid</i>
RNP	Ribonucleoproteína
R P/C	Relação proteinúria/creatininúria
RPMO	Rotura prematura de membranas ovulares
RR	Risco relativo
SAF	Síndrome antifosfolípideo
sEng	Endoglina solúvel
sFlt1	Receptor Fms-símile tirosina quinase 1 solúvel, do inglês <i>soluble Fms-like tyrosine kinase-1</i>
<b>SLAM</b>	<b><i>Systemic Lupus Activity Measure</i></b>
<b>SLEDAI</b>	<b><i>Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index</i></b>
<b>SLEPDAI</b>	<b><i>Systemic Lupus Erythematosus Pregnancy Disease Activity Index</i></b>

SLICC/ACR	<i>Systemic Lupus International Collaborating Clinics / American</i>
SDI	<i>College of Rheumatology Damage Index</i>
TFG	Taxa de filtração glomerular
TNF	Fator de necrose tumoral, do inglês <i>tumor necrosis factor</i>
UERJ	Universidade do Estado do Rio de Janeiro
USG	Ultrassonografia
UTI	Unidade de terapia intensiva
VEGF	Fator de crescimento endotelial vascular, do inglês <i>vascular endothelial growth factor</i>
VHS	Velocidade de hemossedimentação
$\chi^2$	Qui-quadrado

## SUMÁRIO

	<b>INTRODUÇÃO</b> .....	17
1	<b>O EFEITO DA GESTAÇÃO SOBRE A SAÚDE DA MULHER COM LES</b> .....	18
1.1	<b>Escalas de atividade do LES</b> .....	21
2	<b>O IMPACTO DO LES SOBRE A GESTAÇÃO</b> .....	23
2.1	<b>A atividade do LES</b> .....	24
2.2	<b>Hipocomplementemia (C3 e C4)</b> .....	25
2.3	<b>Nefrite lúpica</b> .....	26
2.4	<b>Hipertensão arterial sistêmica</b> .....	28
2.5	<b>Presença de autoanticorpos</b> .....	29
3	<b>MEDICAÇÕES NA GESTAÇÃO</b> .....	31
4	<b>ACOMPANHAMENTO MATERNO NA GESTAÇÃO</b> .....	34
5	<b>AVALIAÇÃO FETAL EM MULHERES COM LES</b> .....	35
5.1	<b>Crescimento intrauterino restrito e insuficiência placentária</b> .....	36
5.2	<b>Classificação do crescimento pelo peso ao nascer</b> .....	43
6	<b>OBJETIVOS</b> .....	45
6.1	<b>Objetivo Geral</b> .....	45
6.2	<b>Objetivos Específicos</b> .....	45
7	<b>PACIENTES E MÉTODOS</b> .....	46
8	<b>RESULTADOS</b> .....	50
9	<b>DISCUSSÃO</b> .....	67
	<b>CONCLUSÕES</b> .....	73
	<b>REFERÊNCIAS</b> .....	75
	<b>APÊNDICE A - Ficha de coleta de dados de gestantes com LES</b> .....	86
	<b>APÊNDICE B - Termo de consentimento livre e esclarecido</b> .....	91
	<b>APÊNDICE C - Fluxograma do estudo</b> .....	93
	<b>APÊNDICE D - Exposição do tema e de temas afins em eventos científicos</b> .....	94

APÊNDICE E - Artigos publicados com temas afins durante o período da Pós-graduação .....	95
ANEXO A - Escore <i>SLEPDAI</i> .....	101
ANEXO B - Escore <i>SLICC/ACR- SDI</i> .....	103
ANEXO C - Aprovação do projeto no Comitê de Ética em Pesquisa ..	105
ANEXO D - Solicitação de dispensa de Termo de consentimento livre e esclarecido para revisão de prontuário médico .....	110
ANEXO E - Curva de referência de peso ao nascer do <i>INTERGROWTH - 21st</i> .....	111
ANEXO F - Curva de referência de peso ao nascer de Fenton .....	119
ANEXO G - Critérios de classificação do LES de acordo com o American College of Rheumatology revisados em 1997 .....	121



## INTRODUÇÃO

O lúpus eritematoso sistêmico (LES) é uma doença crônica autoimune com etiopatogenia multifatorial, amplo espectro de apresentações clínicas, gravidade variável e evolução com períodos de atividade e de remissão (1). Afeta prioritariamente mulheres jovens, em idade reprodutiva e o aumento da sobrevivência obtido com os avanços na terapêutica nos últimos anos permitiu que cada vez mais pacientes engravidassem (2, 3).

Apesar do aprimoramento no cuidado médico desta população, a morbidade ainda é alta, com mortalidade materna até 20 vezes maior nas mulheres com LES, quando comparadas a mulheres saudáveis (3, 7, 10). O acompanhamento por equipe multidisciplinar é essencial para minimizar complicações e maximizar as chances de sucesso (3, 5, 10). Preocupações incluem o efeito da gestação sobre a saúde materna, incluindo a potencial reativação da doença ou comprometimento orgânico devido a alterações hemodinâmicas da gestação, o impacto do LES no bem-estar fetal e a segurança das medicações na gestação e na lactação (6).

A estratificação do risco individual deve ser realizada, idealmente, antes da concepção, considerando a presença de atividade da doença, o perfil de autoanticorpos, a história prévia de eventos vasculares e de complicações obstétricas, a presença de hipertensão arterial sistêmica (HAS) e as medicações em uso (6, 9, 10). A programação da gestação demanda controle dos fatores preditores de pior desfecho materno-fetal e substituição de medicações teratogênicas por equivalentes seguros na gestação (6, 8, 17, 36).

## **1 O EFEITO DA GESTAÇÃO SOBRE A SAÚDE DA MULHER COM LES**

A elevada concentração sérica de estrogênio no organismo materno favorece a diferenciação de células TH0 em células TH2, justificando a maior frequência de atividade do LES na gestação, uma vez que os linfócitos TH2 participam dos mecanismos fisiopatológicos da doença (16).

A taxa de atividade do LES na gestação varia de 13 a 65% na literatura. A ampla variação resulta da heterogeneidade dos estudos, com amostras pequenas, utilização de diferentes critérios para a classificação do LES e para classificação de atividade da doença, e adoção de tratamentos variados durante a gestação (10, 16, 19). Além disso, os sinais e sintomas de atividade da doença podem ser confundidos com alterações fisiológicas do organismo materno (3, 5, 16). O quadro 1 ilustra as diferenças entre as modificações do organismo materno na gestação e os sinais e sintomas de atividade do LES.

Quadro 1. Modificações do organismo materno e sinais /sintomas de LES ativo

	<b>Alterações fisiológicas da gestação</b>	<b>Sinais / sintomas de LES ativo</b>
<b>Achados clínicos</b>	Rubor facial Eritema palmar Artralgia/mialgia Fadiga Edema Dispneia (em geral, leve)	<i>Rash</i> fotossensível Úlcera oral ou nasal Artrite Fadiga / letargia Edema moderado a acentuado Pleurite Febre Linfadenomegalia
<b>Achados laboratoriais</b>	Anemia Trombocitopenia Elevação sutil de VHS Elevação do complemento sérico Elevação da proteinúria, não ultrapassando 300 mg/24 horas	Anemia hemolítica autoimune Trombocitopenia Leucopenia e linfopenia Elevação de marcadores inflamatórios Elevação do anticorpo anti-DNA Consumo do complemento sérico

Legenda: VHS= velocidade de hemossedimentação.

Fonte: Modificado de Lateef & Petri, 2013 (3) e 2017 (10).

Diferentes estudos associaram algumas variáveis clínicas e laboratoriais do LES à reativação durante a gestação, como a presença de atividade na concepção, principalmente renal, a história prévia de nefrite lúpica (NL) e a suspensão de antimaláricos como a hidroxicloroquina (10, 12, 14, 16, 22, 33). História de mais de três episódios de reativação desde o diagnóstico do LES, anteriores a gestação, pontuação no escore de atividade SLEDAI (*Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index*) maior que 4 nessas reativações ou 6 meses antes da concepção

também foram associados a maior risco de reativação (31).

Em coorte prospectiva publicada em 2014, observou-se que quanto maior o número de reativações prévias a gestação, maior é o risco de reativação durante a gestação (15) e que o sistema acometido costuma ser o mesmo das reativações anteriores (15, 32). Em estudo incluindo 155 gestantes com LES, com 82 pacientes em atividade, as manifestações renais e hematológicas foram as mais frequentes no grupo em atividade ( $p < 0,05$ ) (14).

As reativações geralmente são leves a moderadas e somente um pequeno número de pacientes apresenta reativação grave durante a gestação (3).

A atividade da doença na gestação aumenta a morbidade materno-fetal pela maior exposição a medicações e pela associação direta entre atividade e desfecho gestacional adverso, podendo haver dano permanente em órgão alvo em até 16% dos casos (14, 17, 18). Classicamente, é descrito que a gestação nas pacientes com NL pode comprometer a função renal a curto e longo prazo, em até um quarto das pacientes (9, 34, 35). Entretanto, uma publicação recente com avaliação de pacientes com LES 10 anos após gestarem não encontrou associação entre a gestação e aumento no dano permanente (avaliado pelo escore *SLICC/ACR-SDI - Systemic Lupus International Collaborating Clinics / American College of Rheumatology Damage Index*, disponível no Anexo B) ou na evolução para doença renal terminal (39). A atividade da doença e a existência de lesão em órgão alvo prévia à gestação foram os fatores que determinaram maior risco de dano permanente (5, 20, 39).

A paciente com LES em atividade deve ser aconselhada a postergar a gestação até que esteja em remissão, em especial aquelas com acometimento de órgãos nobres como os rins e o sistema nervoso central. Nas pacientes com NL, recomenda-se aguardar 6 meses de remissão visto que, neste grupo, a remissão é o principal preditor de desfecho gestacional favorável (41, 42, 47). Alguns autores recomendam três meses com proteinúria menor que 300 mg/24h e com sedimento urinário inativo para programar gestação na paciente com NL, mantendo, durante a gestação, a hidroxicloroquina e a azatioprina para redução do risco de reativação renal e pior prognóstico gestacional relacionado a NL ativa (24).

Configuram contraindicações relativas à gestação em mulheres com LES, a presença de: hipertensão pulmonar severa, com pressão sistólica de artéria pulmonar estimada maior que 50 mmHg ou sintomática (risco de morte materna maior que 30% no terceiro trimestre da gestação e puerpério); doença pulmonar restritiva severa, com capacidade vital forçada menor que 1 litro; insuficiência cardíaca; insuficiência renal crônica, com creatinina maior que 2,8 mg/dl; passado de pré-eclâmpsia (PE) grave ou síndrome HELLP (hemólise, elevação de enzimas hepáticas e plaquetopenia) apesar da terapêutica adequada; acidente vascular encefálico nos últimos 6 meses; reativação grave do LES nos últimos 6 meses (3, 5, 10, 26, 27).

### **1.1 Escalas de atividade do LES**

A atividade do LES pode ser definida por avaliação clínica, incluindo informações obtidas em exames complementares ou com o emprego de escalas padronizadas como o *SLEDAI*, o *ECLAM (European Consensus Lupus Activity Measurements)*, o *SLAM (Systemic Lupus Activity Measure)*, o *BILAG (British Isles Lupus Assessment Group)*, entre outras (25, 28, 29, 30). As escalas padronizadas de atividade da doença não são empregadas com muita frequência na prática clínica, ainda que sejam úteis em cenários de pesquisa. O julgamento clínico de um profissional experiente pode ser a melhor ferramenta para avaliação de atividade, em algumas situações (3, 10).

O *SLEDAI* é um escore de atividade do LES usado para pacientes fora do período gravídico-puerperal, com validação nacional. Um escore maior ou igual a 6 é considerado clinicamente relevante e indica iniciar terapêutica em mais de 50% dos casos, apesar de algumas publicações considerarem 4 como ponto de corte para atividade. A versão mais atual é o *SLEDAI-2K* (25, 28, 29).

O *SLEPDAI (Systemic Lupus Erythematosus Pregnancy Disease Activity Index)* é um escore de manifestações clínicas e laboratoriais específico para a

gestação, com critérios para diferenciar a atividade do LES das alterações ou complicações da gestação (30, 118). O *SLEPDAI* está disponível no Anexo A.

## 2 O IMPACTO DO LES SOBRE A GESTAÇÃO

As taxas de perdas gestacionais em pacientes com LES têm declinado nas últimas décadas e, atualmente, 80 a 90% das gestações terminam com nascidos vivos (10, 35). No entanto, até 63% destas gestações cursam com complicações maternas ou fetais (16). Uma metanálise publicada em 2017 analisou um total de 529778 gestantes, 3395 delas com LES, distribuídas em 11 estudos publicados entre 2001 a 2016 e descreveu, como panorama geral da morbidade do LES na gestação, maior risco de aborto espontâneo (RR=1,51), de crescimento fetal restrito (RR=1,69), de óbito fetal (RR=1,7), de cesariana (RR=1,85), de PE (RR=1,91), de HAS (RR=1,99), de malformações congênitas (RR=2,63), de admissão em unidade de terapia intensiva (UTI) neonatal (RR=2,76), de prematuridade (RR=3,05), de infecção puerperal (RR=4,35) e de doença tromboembólica (RR=11,29) (51).

Publicações recentes descrevem a ocorrência de prematuridade em 25 a 40% dos casos, CIUR em 5 a 30% e perdas gestacionais em 20% (6, 16, 22, 35, 37). Pacientes com LES, mesmo em remissão, têm risco 2-3 vezes maior de óbito fetal e parto prematuro, 3 vezes maior de PE e 3-4 vezes maior de CIUR e RN de baixo peso ao nascer do que mulheres sem a doença (22, 58, 59). A presença de atividade agrava o prognóstico materno-fetal, como será discutido adiante.

Um estudo com 13555 gestantes com lúpus mostrou que estas, quando comparadas a pacientes sem LES, apresentam maior probabilidade de ter *diabetes mellitus* pré-gestacional, HAS, hipertensão pulmonar, falência renal e trombofilia (em especial a síndrome antifosfolípídeo - SAF) (112). São observadas, ainda, maiores taxas de morte materna (risco até 20 vezes maior), pré-eclâmpsia, cesariana, eventos tromboembólicos (acidente vascular cerebral, trombose venosa profunda e embolia pulmonar), infecções graves, distúrbios hemorrágicos e alterações hematológicas, a exemplo da trombocitopenia, em gestantes com LES quando comparadas a gestantes sem a doença (3, 5, 7, 10, 21, 36, 57).

A pré-eclâmpsia pode ocorrer em 9 - 35% das pacientes com LES (versus 5 a 8% na população geral) e é mais frequente nas pacientes com história prévia de NL,

com NL ativa na gestação, nas usuárias de corticosteroide, nas com anticorpos antifosfolipídeos, trombocitopenia, consumo de complemento e nas com gestações não planejadas (10, 16, 41, 60, 64, 66). O LES de maior duração e a HAS também são fatores de risco para PE, com RR=39,2 para HAS (64). As formas graves da PE - a eclâmpsia e a síndrome HELLP, são pouco frequentes, acometendo 1 a 1,5% das pacientes com LES (6, 16).

Alguns estudos descrevem maior frequência de distúrbios do neurodesenvolvimento em crianças de mães com LES, como autismo, dislexia e transtorno do déficit de atenção e hiperatividade (10, 68). Esta associação ainda necessita ser melhor investigada, visto que os estudos que a sugerem apresentam limitações metodológicas e que estas crianças estão expostas a outros eventos potencialmente associados a maior risco de retardo do neurodesenvolvimento, como a prematuridade e a restrição do crescimento intrauterino (risco 1,5 a 3 vezes maior do que em controles) (68).

Em resumo, os fatores mais associados a desfecho gestacional adverso em pacientes com LES, descritos na literatura, são: atividade na concepção e durante a gestação (especialmente nefrite), consumo de complemento C3 (ou elevação menor do que a esperada no terceiro trimestre), história prévia de NL, presença de HAS, presença de anticorpo/síndrome antifosfolipídeo, registro de gestações anteriores complicadas, dano irreversível em órgão alvo (a exemplo da redução da taxa de filtração glomerular e proteinúria persistente) e tratamento com altas doses de corticoesteroide (5, 9, 37, 57, 59).

A seguir, detalharemos algumas particularidades de características clínico-laboratoriais do LES e seu impacto sobre a gravidez.

## **2.1 A atividade do LES**

Estudos demonstraram que a presença de atividade de doença confere pior prognóstico materno e fetal (14).



A atividade nos últimos 6 meses ou na concepção representa risco aumentado de atividade na gestação (RR=2,1), de distúrbios hipertensivos como a PE (OR=1,8) e de morbidade fetal (OR=5,7 para perda fetal, OR=3,5 para CIUR e OR=6,5 para parto prematuro) (6, 7, 16).

A atividade durante a gestação oferece risco ainda maior de PE (OR=12,7), de cesariana de emergência (OR=19), de perda fetal precoce (OR=3,0) e de parto prematuro (OR=5,5) (6, 7). A presença de nefrite ativa (OR=3,6), citopenias (OR=3,9) e serosite durante a gestação (OR=5,9) foi associada a maior risco destes desfechos gestacionais adversos (104).

O uso de prednisona acima de 10 mg/dia aumenta a frequência de complicações materno-fetais, como será discutido adiante, sendo importante reduzir ao mínimo possível sua dose assim que atingido o controle clínico e laboratorial do LES (16).

## **2.2 Hipocomplementemia (C3 e C4)**

A dosagem seriada dos níveis séricos das frações (ou proteínas) do sistema de complemento ajuda a monitorizar a atividade do LES na gestação. Entretanto, a sensibilidade desse marcador é baixa, uma vez que os níveis de complemento aumentam com a gestação (5, 10). Sendo assim, a variação nos níveis de C3 e C4, mais do que seus valores absolutos, deve ser considerada quando da suspeita de atividade de LES na gestação (10, 38).

A hipocomplementemia está associada a maior risco de perda gestacional (69). O consumo de C4 tem associação com crescimento intrauterino restrito e reativações precoces na gestação (64).

O consumo de complemento associado a títulos crescentes do anticorpo anti-DNA representam risco aumentado de reativação do LES (OR=5,3), especialmente a NL (6, 64, 70).

### 2.3 Nefrite lúpica

A nefrite lúpica acomete em torno de 60% dos pacientes com LES e é a principal indicação de imunossupressão e hospitalização nestes pacientes. Entre as manifestações clínicas do LES, é a que encerra maior morbidade e mortalidade (1, 34, 41). A taxa de gestações bem sucedidas em pacientes com NL varia de 65 a 92% (57). O prognóstico é bom se a taxa de filtração glomerular for maior que 60 ml/min, se a proteinúria for menor que 1000 mg/24h, se a HAS estiver controlada e a nefrite estiver em remissão (74).

A história de NL prévia a gestação e a presença de NL ativa na concepção são importantes preditores de desfecho gestacional adverso, seja materno (RR=9,0 para reativação na gravidez ou puerpério) ou fetal (OR=7,3 para perda fetal e OR=18,9 para parto pré-termo) (6, 34, 35, 44, 45). Nas pacientes com NL em remissão na concepção, é observada reativação da nefrite em 20%, enquanto as pacientes que engravidam em atividade renal permanecem com NL ativa na gestação em até 50% dos casos (34, 41, 47).

A NL também está associada a maior risco de distúrbios hipertensivos, crescimento intrauterino restrito e malformações congênitas, em função da teratogenia de alguns imunossupressores utilizados para o tratamento (9, 34, 38, 42, 45, 46, 84, 85).

A diferenciação entre NL ativa e PE pode ser difícil, já que ambas podem cursar com proteinúria, hipertensão, trombocitopenia, piora da função renal e as duas podem, inclusive, coexistir (10). A elevação dos níveis de ácido úrico é mais frequente no diagnóstico de PE, assim como a presença de hematúria e cilindros celulares no sedimento urinário, presença de manifestações extra-renais do LES, aumento dos títulos do anticorpo anti-DNA e consumo do complemento sérico são encontrados apenas na NL (5, 6, 8, 9). O quadro 2 ilustra as diferenças e semelhanças entre a PE e a NL.

Quadro 2. Diferenças e semelhanças entre pré-eclâmpsia e nefrite lúpica ativa

	<b>Pré-eclâmpsia</b>	<b>Nefrite lúpica ativa</b>
- <b>Hipertensão</b>	- após 20 semanas	- em qualquer idade gestacional
- <b>Plaquetas</b>	- normais ou baixas	- normais ou baixas
- <b>Complemento sérico C3/C4</b>	- normais	- baixos
- <b>Anticorpo anti-DNA</b>	- negativo ou mantido	- títulos crescentes
- <b>Creatinina sérica</b>	- normal ou aumentada	- normal ou aumentada
- <b>Ácido urico</b>	- elevado (>5.5mg/dl)	- estável
- <b>Cálcio na urina 24h</b>	- < 195 mg/dl	- > 195mg/dl
- <b>Sedimento urinário</b>	- inativo	- ativo (hematúria dismórfica, cilindros celulares)
- <b>Envolvimento de outros órgãos</b>	- eventual: sistema nervoso central (eclâmpsia) ou HELLP	- envolvimento extra-renal do LES
- <b>Resposta a corticosteroides</b>	- não	- sim

Fonte: Modificado de Lateef & Petri, 2013 (3).

Existe um desequilíbrio entre a produção de citocinas angiogênicas (VEGF - fator de crescimento endotelial vascular e PIGF - fator de crescimento placentário) e

antiangiogênicas (sFlt-1 - receptor Fms-símile tirosina quinase 1 solúvel e sEng - endogлина solúvel) na PE, com aumento das citocinas antiangiogênicas e diminuição das citocinas angiogênicas (86). A pesquisa destes biomarcadores para a diferenciação da PE e da NL é promissora, porém permanece, até o momento, restrita a protocolos de pesquisa (8, 86).

A NL é classificada em classes histológicas e graus de cronicidade a partir dos achados da biópsia renal. Esta classificação guarda relação com prognóstico e orienta a terapêutica (1). Dentre as classes histológicas da NL, as nefrites proliferativas (Classes III e IV) são as formas mais agressivas e têm maior associação com HAS e pré-eclâmpsia do que as formas mesangial e membranosa (classes II e V, respectivamente), que têm curso habitualmente mais brando (35, 48, 87). A NL proliferativa é também associada a maior risco de reativações sistêmicas e renais na gestação, bem como a maior frequência de atividade na concepção, provavelmente pela baixa taxa de remissão completa observada nas pacientes com NL proliferativas (1, 88).

Nem sempre é possível realizar a biópsia renal na gestação e a inferência de classe histológica, apesar de apresentar alguma imprecisão, é frequentemente usada na prática clínica para orientar o tratamento (1). Apesar da diferença de morbidade entre as classes histológicas da NL, a maioria dos estudos considera a NL como uma variável única.

A doença renal avançada oferece maior risco de abortamento e distúrbios hipertensivos, em especial quando os níveis séricos de creatinina encontram-se acima de 3 mg/dl (7, 49, 50).

## **2.4 Hipertensão arterial sistêmica (HAS)**

A HAS é um importante fator de risco para morbidade obstétrica e é frequentemente observada em pacientes com NL (60).

A presença de HAS associa-se a maior risco de perda fetal (OR=2,4), parto

premature (RR=1,8), CIUR (OR=6,8) e pré-eclâmpsia (OR=4,8-7,3) (6, 7).

Quando o controle da HAS não é obtido através das medidas higienodietéticas e há necessidade de uso de anti-hipertensivos, o prognóstico gestacional piora mesmo nas pacientes em remissão, com risco até 7 vezes maior dos desfechos adversos acima descritos (8, 37).

## **2.5 Presença de autoanticorpos**

Os anticorpos antifosfolipídeos (aPL) estão presentes em 25 a 50% das pacientes com LES. Somente uma pequena parcela das pacientes desenvolve SAF, definida pela persistência de títulos moderados a altos de aPL (anticoagulante lúpico, anticardiolipina IgM/IgG e anti-beta2 glicoproteína1 IgM/IgG) em pelo menos 2 testagens, com intervalo de 12 semanas, associada a um critério clínico de trombose e/ou um critério obstétrico de morbidade gestacional (três ou mais perdas antes de 10 semanas, óbito fetal após 10 semanas, ou partos antes de 34 semanas por pré-eclâmpsia ou insuficiência placentária) (3, 7, 116).

A presença de aPL aumenta o risco de trombose materna e de complicações como pré-eclâmpsia, insuficiência placentária, parto prematuro e perdas gestacionais, mesmo em pacientes assintomáticas (3, 7, 10, 16).

Dentre os aPL, o anticorpo anticoagulante lúpico parece ser o mais especificamente associado a intercorrências na gestação (3, 7, 69, 89). Em coorte prospectiva multicêntrica envolvendo 385 pacientes com LES, observou-se que a presença do anticorpo anticoagulante lúpico esteve associada a desfechos gestacionais adversos (RR=8,32) como óbito fetal ou neonatal, parto prematuro, recém-nato pequeno para idade gestacional e hipertensão arterial (37, 89).

O lúpus neonatal acomete 2 a 4,5% dos recém-nascidos de mulheres com anticorpo anti-Ro (SSA) ou anti-La (SSB), e em menor frequência com o anticorpo anti-RNP, pela passagem transplacentária dos autoanticorpos maternos (2, 6, 10, 90, 110). As manifestações cutâneas, hematológicas e hepáticas do lúpus neonatal

tendem a resolução espontânea com a depuração dos anticorpos maternos entre 6 a 8 meses após o nascimento. A lesão cardíaca pode ser permanente, incluindo defeitos de condução, anomalias estruturais, miocardiopatia e insuficiência cardíaca congestiva. O bloqueio atrioventricular total (BAVT) é a forma mais grave de comprometimento cardíaco do lúpus neonatal com mortalidade de 20% e, em 70% dos sobreviventes, é necessária a colocação de marcapasso cardíaco. A apresentação clínica do BAVT ocorre geralmente entre 16 a 26 semanas de gestação, razão pela qual indica-se o rastreio e monitorização com ecocardiograma fetal neste período (10, 43). Em caso de prole anterior com BAVT, a recorrência é de 16 a 20% (6, 10).

O anticorpo anti-DNA<sub>n</sub> (nativo ou dupla hélice) apresenta elevada especificidade para o LES, mas moderada sensibilidade (presente em 50 a 60% dos casos de doença ativa). O anticorpo anti-DNA é associado a nefrite proliferativa e a elevação dos seus títulos pode preceder a reativação renal (110).

O anti-RNP é um anticorpo antinuclear de padrão pontilhado grosso voltado contra proteínas do complexo RNP (ribonucleoproteína), demonstrado através de imunofluorescência indireta e presente em 30 a 40% das pacientes com LES, podendo estar associado a fenômeno de Raynaud, miosite, esofagopatias, artrite, esclerodermia e, raramente, lúpus neonatal (110). A presença do anticorpo anti-RNP é mais frequente em afrodescendentes (até 62%), estando associado também a manifestações hematológicas e lesões discóides (111).

O anti-Sm é um anticorpo específico para LES, sendo sua pesquisa relevante para o diagnóstico da doença, mesmo que só esteja presente em 20 a 30% das pacientes (110).

### 3 MEDICAÇÕES NA GESTAÇÃO

O tratamento das pacientes com LES com potencial de gestação deve levar em consideração os riscos associados a determinados medicamentos, incluindo a teratogenicidade (36). O alvo da terapia farmacológica deve ser manter a remissão, evitando a suspensão de drogas não teratogênicas antes da concepção ou durante a gestação (8). Infelizmente, ainda são altas as taxas de interrupção do tratamento por receio de toxicidade ao feto, o que resulta em aumento da atividade do LES e piores desfechos gestacionais (3).

Estudos têm demonstrado que os antimaláricos oferecem proteção contra reativação da doença, trombose e lesão em órgãos alvo, diminuindo os níveis séricos de colesterol e aumentando a sobrevida a longo prazo (3, 10, 62). A suspensão dos antimaláricos na gestação associa-se a maior número de episódios de reativação do LES (33, 10, 70). Dentre os antimaláricos, a hidroxicloroquina é a droga de escolha para uso na gestação (5). Apesar da hidroxicloroquina ultrapassar a placenta, não foram observadas malformações congênitas ou ototoxicidade em conceptos expostos a substância (9). Ela reduz a atividade do LES, reduz o risco de reativação na gestação e o risco de lúpus neonatal, em especial nas pacientes com prole anterior com BAVT (3, 10, 90). Evidências científicas apontam ainda redução do risco de distúrbios hipertensivos, infecções, parto prematuro e nascimento de RN pequenos para idade gestacional com o uso da hidroxicloroquina (57, 85, 91). A hidroxicloroquina é recomendada desde o período pré-concepcional e durante toda a gestação e puerpério pelos benefícios descritos acima (6).

Anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) são seguros no segundo trimestre da gestação. No primeiro trimestre, devem ser usados de forma criteriosa pelos relatos de malformações congênitas associadas ao uso de AINEs durante a embriogênese (10). Após 32 semanas devem ser evitados pelo risco de hemorragia materna e fetal, disfunção renal fetal, oligodramnia e fechamento precoce do canal arterial (9). Na gestante, o uso de AINE promove retenção hídrica, podendo agravar distúrbios hipertensivos (5).

Com exceção da dexametasona e da betametasona, os corticosteroides são inativados pelas hidroxilases placentárias e não atingem a circulação fetal. Doses de prednisona acima de 10 mg/dia podem levar a *diabetes* gestacional, HAS, rotura prematura de membranas ovulares e parto prematuro (9, 16, 21, 26), além do risco de osteopenia, necrose avascular óssea, ganho de peso e catarata (9). Os glicocorticoides em doses altas podem ainda afetar a angiogênese placentária por alteração na expressão dos receptores do VEGF e redução na produção de citocinas placentárias (TNF $\alpha$  - fator de necrose tumoral e interleucina 6) que têm efeito regulatório nos mecanismos de angiogênese (106).

O ideal é que a exposição ao glicocorticoide seja a menor possível, para minimizar tais complicações (9, 10). O uso crônico de glicocorticoides orais não substitui a necessidade de administração de betametasona ou dexametasona para maturidade pulmonar fetal em caso de parto prematuro (74).

Em caso de atividade de doença grave, pulsos intravenosos de metilprednisolona, imunoglobulina e plasmaférese podem ser administrados na gestação (3, 6, 10, 63, 92).

Em relação aos imunossuppressores, são contraindicados por teratogenia a ciclofosfamida, o metotrexato, o micofenolato e a leflunomida. A ciclofosfamida e o metotrexato devem ser suspensos 3 meses antes da concepção, o micofenolato pelo menos 6 semanas antes. Em caso de gestação em uso de leflunomida, utiliza-se a colestiramina para o *clearance* da leflunomida (9, 92). A azatioprina é o imunossupressor de escolha para uso na gestação, pelo perfil seguro e propriedade poupadora de corticoide (9). Deve ser limitada a dose máxima de 2mg/kg/d para evitar citopenias e imunossupressão no feto (3, 74). A ciclosporina A e o tacrolimus são opções seguras, a partir de estudos com pacientes transplantadas em terapia de imunossupressão com essas drogas (3, 74). A substituição do micofenolato pela azatioprina em pacientes com NL em remissão seis meses antes da concepção mostrou-se segura e não foi associada a maior risco de reativações ou de perda de função renal (47).

Dentre os antiagregantes plaquetários, a aspirina e o clopidogrel são seguros, devendo ser suspensos, idealmente, sete dias antes do parto pelo risco de



hemorragia (10). A administração de aspirina a gestantes com LES iniciada até 16 semanas diminui em 10% a ocorrência de pré-eclâmpsia, óbito perinatal e RN pequeno para idade gestacional (6, 40, 60, 85, 93). O clopidogrel não deve ser usado na lactação por não haver estudos que garantam a sua segurança (9).

Quanto aos anticoagulantes, a heparina em todas as suas formas não ultrapassa placenta, enquanto o cumarínico, se utilizado durante a embriogênese (de 6 a 10 semanas de gestação), pode acarretar a embriopatia warfarínica, uma síndrome composta por diversas malformações craniofaciais, neurológicas e ósseas (3, 5, 9, 65). No terceiro trimestre, o uso de cumarínicos está associado a maior risco de sangramento no feto, devendo ser evitado (54). A heparina de baixo peso molecular pode ser usada em substituição a heparina não fracionada por ter eficácia comparável, maior comobidade posológica e monitoramento mais fácil (10). Os anticoagulantes orais que atuam por inibição direta da trombina ou via fator X não devem ser usados na gestação e lactação por falta de estudos (9).

Mulheres utilizando heparina ou corticosteroide devem receber suplementação de cálcio e vitamina D até o término da lactação, para redução da perda de massa óssea (3, 10, 61).

Em caso de hipertensão materna, são recomendados os anti-hipertensivos tradicionalmente usados na gestação, a exemplo da metildopa, nifedipina, hidralazina ou labetalol. Os inibidores da enzima conversora de angiotensina (i-ECA) e os antagonistas de receptores de angiotensina II devem ser evitados pelo risco de malformações, insuficiência renal e oligodramnia no feto, além de hipotensão arterial no recém-nascido (5, 10, 67). Diuréticos diminuem o volume plasmático materno e podem reduzir a perfusão uteroplacentária e betabloqueadores são associados a CIUR e bradicardia fetal (3).

#### 4 ACOMPANHAMENTO MATERNO NA GESTAÇÃO

As mulheres com LES apresentam mais comorbidades e maior frequência de complicações na gestação do que mulheres saudáveis, devendo ser acompanhadas em centros de alta complexidade, com assistência clínica e obstétrica durante toda a gestação e o puerpério (58). O acompanhamento por profissionais com conhecimento na doença de base pode reduzir a ocorrência de complicações materno-fetais (16).

A avaliação inicial deve contemplar a estratificação do risco individual, abordada anteriormente, que considera a presença de atividade da doença, o perfil de autoanticorpos, a história prévia de eventos vasculares e de complicações obstétricas, a presença de HAS, de outras comorbidades e as medicações em uso (6, 10). Em caso de gestações não planejadas, na primeira avaliação deve ser realizada a substituição de medicações teratogênicas por equivalentes seguros na gestação e a prescrição de medicações redutoras de risco, como a aspirina, para prevenção de PE e CIUR, a hidroxicloroquina, para prevenção de reativação do LES e de lúpus neonatal, e a heparina em pacientes com SAF associada (5, 6, 17, 36). A função tireoidiana também deve ser pesquisada pois o hipotireoidismo é associado a maior risco de parto prematuro em mulheres com LES (3).

Durante o acompanhamento pré-natal, a avaliação clínica seriada e a monitorização dos parâmetros laboratoriais de atividade do LES (C3, C4, anticorpo anti-DNA, hemograma, creatinina sérica, análise do sedimento urinário, proteinúria de 24h ou relação proteína/creatinina urinária) são importantes para diagnosticar as reativações e intercorrências obstétricas como PE e síndrome HELLP (5, 6).

Nas últimas 8 semanas de gravidez, as consultas devem ser semanais. A pressão arterial deve ser verificada a cada consulta, com recomendação de aferições domiciliares nas pacientes com hipertensão, passado de pré-eclâmpsia ou nefrite lúpica. (5).

## 5 AVALIAÇÃO FETAL EM MULHERES COM LES

A avaliação fetal é iniciada no primeiro trimestre com ultrassonografia entre 11 e 14 semanas, para datação, localização da gestação e avaliação do risco de aneuploidia (6).

É indicada a ultrassonografia morfológica para avaliação da anatomia fetal, de 20 a 24 semanas e a dopplervelocimetria obstétrica para avaliação dos fluxos uteroplacentário e fetoplacentário (6). O Doppler de artérias uterinas permite a mensuração da resistência vascular no leito uteroplacentário, que, quando aumentada, é marcada pela persistência de incisuras protodiastólicas e pelo aumento nos índices de pulsatilidade nestes vasos. O valor preditivo negativo do Doppler de artérias uterinas é alto, de forma que pacientes com exame normal raramente apresentam complicações placenta-mediadas como PE ou CIUR (6, 52, 53).

O ecocardiograma fetal é indicado entre 16 e 26 semanas de gestação, a intervalos semanais ou quinzenais, em pacientes com anticorpo anti-Ro (SSA) ou anti-La (SSB), para rastreamento de bloqueio atrioventricular congênito (10, 43). O custo-efetividade do rastreamento das pacientes com anticorpo anti-Ro ou anti-La sem prole anterior comprometida ainda não foi comprovado, pelo baixo risco de ocorrência do BAVT (2%). Entretanto, é consenso que o exame seja realizado nas pacientes com prole anterior com BAVT, pelo risco de recorrência de 16 a 20% (6, 10). No ambulatório de pré-natal de doenças reumáticas e autoimunes do HUPE, o exame tem sido indicado em todas as pacientes com anticorpo anti-Ro ou anti-La, como instrumento de rotina acadêmica.

Após 26 semanas, a avaliação fetal com ultrassonografia e dopplervelocimetria deve ser mensal, atentando para o crescimento fetal e o fluxo nas artérias uterinas, artéria umbilical, artéria cerebral média e a relação cerebroplacentária (RCP). A monitorização do crescimento fetal é parte fundamental do acompanhamento pré-natal, uma vez que alterações no crescimento fetal estão associadas a desfechos adversos na gestação (79, 95).

## 5.1 Crescimento intrauterino restrito e insuficiência placentária

Estudos do crescimento fetal resultaram na criação de curvas de normalidade dos parâmetros biométricos do pólo cefálico, abdome e fêmur, sendo seus valores combinados para o cálculo do peso fetal estimado (PFE). O PFE é então comparado aos normogramas para idade gestacional, distribuídos em percentis para classificação do crescimento, sendo considerado normal o feto cujo peso estimado encontra-se entre o 10º e o 90º percentil para a idade gestacional (94).

O termo crescimento intrauterino restrito se refere ao feto que não atingiu seu potencial genético de crescimento, em razão de alguma doença subjacente. A definição universalmente aceita é a que considera o PFE abaixo do 10º percentil para a idade gestacional (71, 72, 96, 97). Esta definição, embora seja a mais aceita, apresenta críticas: não permite identificar fetos com desaceleração do crescimento que permaneçam acima do percentil 10 e que sofrem as consequências da restrição de crescimento (97), assim como classifica como "restritos", fetos que apresentam peso estimado abaixo do percentil 10 sem doença placentária associada (os chamados pequenos para idade gestacional constitucionais) e que apresentam desfechos perinatais semelhantes aos fetos de crescimento normal (96).

A restrição do crescimento fetal deve ser suspeitada na presença de PFE abaixo do percentil 10 associada a sinais de insuficiência placentária, representados por alterações dopplervelocimétricas nas artérias uterinas, umbilical ou cerebral média ou por peso fetal abaixo do percentil 3, considerada restrição severa do crescimento (97).

Fetos com restrição de crescimento apresentam mortalidade perinatal dez vezes maior que fetos normais, exigindo vigilância intensiva a fim de minimizar os riscos (73). Os que sobrevivem estão submetidos a maior morbidade neonatal imediata (hipóxia, síndrome de aspiração meconial, hipoglicemia, taquipnéia transitória, hipotermia, policitemia, hiperbilirrubinemia, função imune prejudicada), bem como a complicações tardias como retardo no neurodesenvolvimento, dificuldades de aprendizado, pior desempenho escolar, alterações comportamentais

e paralisia cerebral. Na vida adulta, há maior risco de HAS, *diabetes mellitus* tipo 2, obesidade, aterosclerose, hipercolesterolemia e doença cardiovascular, como sugerido por Barker (71, 75, 76). A hipótese de Barker defende que o ambiente intrauterino hostil leva a alterações na programação fetal de adaptação que persistem por toda a vida (75).

A restrição de crescimento fetal pode ter causas maternas, fetais ou placentárias. O quadro 3 exemplifica as possíveis causas para este evento (72, 75).

Quadro 3. Causas de restrição de crescimento fetal

Maternas	Fetais	Placentárias
LES e outras doenças autoimunes (trombofilias)	Aneuploidias	Descolamento prematuro de placenta crônico
<i>Diabetes mellitus</i> pré-gestacional	Síndromes genéticas	Placentação anômala
Doença pulmonar obstrutiva crônica	Infecções congênitas	Inserção velamentosa de cordão
HAS	Malformações fetais	Mosaicismo
Tabagismo e uso de cocaína		

Legenda: LES=lúpus eritematoso sistêmico; HAS=hipertensão arterial sistêmica.  
Fonte: Modificado de Bianchi et al, 2010 (72) e Galan et al, 2009 (75).

O LES é uma doença associada a disfunção uteroplacentária crônica, sendo observada maior incidência de CIUR em fetos de mães com LES (5 a 30%) do que

na população geral (7 a 15%) (5, 6, 16, 22, 35, 36, 37, 71, 98). Os fatores associados ao desenvolvimento de CIUR em mulheres com LES incluem o consumo de C4, a presença de HAS, a história prévia de NL, a atividade do LES e a presença de anticorpo antifosfolípídeo, especialmente o anticorpo anticoagulante lúpico (18, 45).

O suprimento adequado de nutrientes no ambiente intrauterino é fundamental para o desenvolvimento do feto. A insuficiência placentária é classicamente descrita como resultado da invasão trofoblástica incompleta, com remodelamento das artérias espiraladas e desenvolvimento anormal da árvore vascular vilosa, levando a decréscimo no fluxo sanguíneo para a placenta (71, 58). Recentemente, observou-se que com a evolução da gestação, ocorre uma adaptação da vasculatura placentária às crescentes necessidades do feto, tanto por vasodilatação quanto por formação de novos vasos (angiogênese). A angiogênese placentária pode ser dividida em três fases: formação de rede de capilares por ramificação de 32 dias a 25 semanas pós-concepção, regressão das redes de capilares periféricos e formação de vasos centrais entre 15 a 32 semanas pós-concepção, formação de alças capilares terminais de 25 semanas até o termo. Perturbações no desenvolvimento da árvore vilosa e alterações patológicas no sistema vascular viloso geram redução do fluxo sanguíneo uteroplacentário e estão relacionadas a patogênese da restrição do crescimento fetal (106).

A histopatologia da placenta pode revelar alterações hipóxico-isquêmicas, vasculopatia decidual e peso menor que o esperado (58).

O estudo da artéria umbilical fornece informação sobre a dimensão da árvore vascular vilosa e a resistência ao fluxo sanguíneo no compartimento fetal da placenta, sinalizando o risco de deficiência nutricional e metabólica (77). O estudo do fluxo na artéria umbilical em gestações de alto risco permitiu a redução de 30% dos óbitos intrauterinos, com sensibilidade em torno de 64% para detectar desfecho gestacional adverso como sofrimento fetal e admissão em unidade de terapia intensiva neonatal (71, 96).

Na insuficiência placentária, o fluxo nas vilosidades diminui até um ponto crítico, a partir do qual o feto utiliza mecanismos compensatórios para suprir sua

demanda metabólica, redistribuindo o fluxo e priorizando órgãos nobres como coração, cérebro e adrenais. Ocorre aumento progressivo da resistência na artéria umbilical, evoluindo para a velocidade diastólica ausente e reversa. Em paralelo às alterações na artéria umbilical, observa-se vasodilatação da artéria cerebral média, representada pela diminuição da resistência neste vaso (71).

As alterações no leito arterial estendem-se ao leito venoso à medida em que a insuficiência placentária progride para estágios avançados (96). O ducto venoso se comporta de forma semelhante à artéria umbilical e em gestações até 32 semanas, o estudo do fluxo do ducto venoso por dopplervelocimetria parece ser o método mais sensível em identificar fetos sob risco de acidemia e complicações cardiovasculares ao nascimento (71, 77, 78).

A alteração do ducto venoso (onda A ausente e reversa) representa risco de morte fetal de 40 a 100%, recomendando a interrupção da gestação em qualquer idade gestacional. O estudo do ístmo aórtico reflete o balanço entre a impedância do cérebro e do sistema vascular do feto. Anormalidades no fluxo do ístmo aórtico também são associadas a desfecho perinatal adverso e dano neurológico, entretanto, suas alterações precedem as do ducto venoso em uma semana, não superando a acurácia das alterações do ducto venoso em prever o óbito intrauterino iminente (96).

Este modelo de progressão corresponde ao observado nos fetos com CIUR de instalação precoce, anterior a 32 semanas de gestação (97). Quanto mais precoce o surgimento da insuficiência placentária, maior é o risco de comprometimento fetal. A forma precoce corresponde a 20-30% dos casos de CIUR e tem curso mais agressivo. Apesar de fetos imaturos terem maior tolerância a hipóxia, a morbidade e a mortalidade neste grupo são maiores em função da associação, em 50 a 60% dos casos, a pré-eclâmpsia e a necessidade de interrupção da gestação na prematuridade (96, 97).

No CIUR tardio (após 32 semanas), as alterações dopplervelocimétricas ficam restritas ao leito arterial, com índice de pulsatilidade (IP) da artéria cerebral média e relação cerebroplacentária (RCP) abaixo do percentil 5 em 15 a 25% e em 20 a 25% dos casos, respectivamente (96). A RCP é calculada pela divisão do IP da artéria

cerebral média pelo IP da artéria umbilical (97) e permite identificar fetos sob risco de desfecho perinatal adverso a partir de pequenas variações nos valores individuais das artérias umbilical e cerebral média, ainda que estes estejam dentro da normalidade. A RCP abaixo do percentil 5 para idade gestacional é parâmetro mais sensível do que a avaliação isolada da artéria umbilical para garantir o bem-estar fetal em gestações de alto risco (6, 57, 96, 97). A forma tardia corresponde a 70 a 80% dos casos de CIUR, tem curso mais brando e menor associação com pré-eclâmpsia (10%). Fetos maduros têm menor tolerância a hipóxia e sofrem rápida deteriorização durante o trabalho de parto, sendo causa comum de óbito intrauterino, sofrimento fetal intraparto e acidose neonatal (97, 99).

Na presença de CIUR tardio, o Doppler de artérias uterinas também deve ser realizado pois a doença placentária pode se desenvolver mais tardiamente, como observado em pacientes com alterações nas artérias uterinas no terceiro trimestre, previamente ausentes no exame de segundo trimestre (97). O aumento dos índices de pulsatilidade das artérias uterinas no terceiro trimestre é variável independentemente associada a menor peso ao nascer e a menores índices de RCP (99).

A oligodramnia (redução do volume de líquido amniótico) é entendida como um parâmetro subagudo da insuficiência placentária. Uma semana antes da deteriorização do fluxo fetal, 20 a 30% dos fetos com CIUR terão oligodramnia. Apesar de associada a menores índices de Apgar no quinto minuto, a oligodramnia não tem relação com acidose ou óbito perinatal nestes conceitos, razão pela qual não é incorporada aos protocolos de conduta e manejo das gestações complicadas por CIUR (97).

Para fins de acompanhamento, a restrição do crescimento fetal pode ser classificada em estágios de I a IV, de gravidade progressiva, que orientam o intervalo entre as avaliações fetais e o momento da interrupção da gestação. O modelo proposto por Figueras e Gratacós detecta desfechos adversos em 83% dos casos de CIUR e é detalhado no quadro 4 (96). Na presença de PFE entre os percentis 3 e 10 sem alterações dopplervelocimétricas, a indução de parto está indicada com 40 semanas por tratar-se de provável PIG constitucional (96).



Quadro 4. Classificação do CIUR por estágios e fluxograma de monitorização fetal

<b>Estágio</b>	<b>Estágio I (restrição grave ou insuficiência placentária leve)</b>	<b>Estágio II (insuficiência placentária grave)</b>	<b>Estágio III (deterioração fetal com baixa suspeição de acidose fetal)</b>	<b>Estágio IV (alta suspeição de acidose fetal)</b>
<b>Anormalidades a ultrassonografia com Doppler</b>	art. uterina, umbilical, cerebral média, RCP anormais ou PFE < percentil 3	art. umbilical com diástole zero, ístmo aórtico reverso	art. umbilical com diástole reversa ou IP do DV > percentil 95	DV com fluxo atrial reverso, desacelerações da FCF
<b>Monitorização fetal</b>	semanal	2 vezes por semana	24-48 horas	12-24 horas
<b>Interrupção da gestação</b>	indução de parto com 37 semanas	cesárea eletiva com 34 semanas	cesárea eletiva com 30 semanas	cesárea eletiva com 26 semanas

Legenda: RCP=relação cerebroplacentária; PFE=peso fetal estimado; IP=índice de pulsatilidade; DV=ducto venoso; FCF=frequência cardíaca fetal.

Fonte: Modificado de Figueras & Gratacós, 2017 (96).

O risco estimado de cesariana em conceptos com PFE abaixo do percentil 10 é de 11% (*versus* 8% nos fetos de crescimento normal). Na presença de alteração na RCP, no IP das artérias uterinas ou de restrição de crescimento grave (abaixo do percentil 3), o risco pode ser até 3 vezes maior (36%). No CIUR tardio, a presença

de IP anormal na artéria cerebral média aumenta em 6 vezes o risco de cesariana de emergência por sofrimento fetal (97).

A avaliação seriada do bem-estar fetal tem por objetivo prolongar a gestação, uma vez que a idade gestacional acima de 27 semanas e o peso ao nascimento maior que 800g são os melhores preditores de sobrevida intacta em crianças com CIUR (sensibilidade de 68% e 71%, e especificidade 68% e 67%, respectivamente) (78). Determinar o momento ideal de interromper a gestação é o objetivo primordial da monitorização intrauterina, já que não existe tratamento para a insuficiência placentária (96, 97).

Infelizmente, a taxa de detecção antenatal da restrição de crescimento fetal é baixa, de 25 a 36% segundo a literatura, o que determina maior morbimortalidade aos fetos não identificados antes do nascimento (95, 96). Quando a ultrassonografia no terceiro trimestre está incluída na rotina pré-natal, as taxas de detecção alcançam 40 a 80% (96).

A taxa de óbito intrauterino em conceptos com CIUR não identificado na gestação é 8 vezes maior do que a observada em fetos de crescimento normal e 2 vezes maior que nos fetos com CIUR identificado na gestação (96). Quando a restrição do crescimento fetal é identificada no acompanhamento antenatal, a vigilância do bem-estar fetal aumenta e a interrupção da gestação é programada para o momento mais oportuno, equilibrando o risco de óbito intrauterino com a morbimortalidade da prematuridade (95). Se instituída a monitorização adequada nas gestações com diagnóstico antenatal de CIUR, a morte fetal pode ser reduzida a cerca de 1% (95).

A combinação do estudo da biometria fetal com a análise do fluxo uteroplacentário e fetoplacentário por dopplervelocimetria parece ser a ferramenta mais adequada para identificar precocemente fetos sob risco de desfecho adverso (71, 96). Futuramente, a dosagem de citocinas antiangiogênicas e angiogênicas como sFlt-1 e PlGF podem auxiliar na identificação das mulheres com maior risco de complicações placenta-mediadas como a restrição do crescimento fetal, visto que estão fortemente associados a alterações na relação cerebroplacentária, nas artérias uterinas e a sinais histológicos de hipoperfusão placentária (96, 97).

## 5.2 Classificação do crescimento pelo peso ao nascer

A suspeita ultrassonográfica de restrição do crescimento fetal deve ser confirmada pela classificação do peso ao nascer utilizando curvas de crescimento apropriadas, que classificarão o recém-nato como PIG se o peso ao nascimento for inferior ao percentil 10 para idade gestacional (19, 80). O peso ao nascer é dado antropométrico obrigatório na assistência ao parto.

A curva de Fenton, publicada em 2003 e atualizada em 2013, baseia-se em uma metanálise que reuniu 6 estudos de grandes bases populacionais de países desenvolvidos como Alemanha, Estados Unidos, Canadá, Austrália, Itália e Escócia, incluindo registro de peso de 3.986.456 crianças com idades entre 22 e 50 semanas pós-concepcionais, separados por sexo. Os dados da curva de Fenton mostraram-se representativos para uso universal, sendo utilizada como referência em diversos países, inclusive o Brasil (81). Em comparação à outras curvas disponíveis, a curva de Fenton consiste em instrumento estatístico robusto, construída a partir de informações mais recentes que as curvas até então publicadas e harmonizada com a curva da Organização Mundial de Saúde (OMS) publicada em 2006, que se inicia com 40 semanas. A curva da OMS foi feita a partir de uma coorte de 8440 crianças nascidas a termo e acompanhadas até 5 anos de idade em 6 países, incluindo o Brasil e foi adotada por mais de 125 países (82, 100).

Um estudo multicêntrico, multiétnico e prospectivo de base populacional chamado *International Fetal and Newborn Growth Consortium for the 21st Century (INTERGROWTH-21st)* foi publicado em 2014, envolvendo pacientes de oito países (Brasil, China, Índia, Itália, Kenia, Omã, Reino Unido e EUA) com o objetivo de estudar o crescimento, saúde, nutrição e desenvolvimento neurológico desde a gestação até 2 anos de vida pós-natal, usando os mesmos critérios da curva da OMS. Foram utilizadas medidas biométricas de crianças nascidas pré-termo, a termo, e de crianças até os dois anos de idade, para criação de curvas de referência separadas por sexo e distribuídas em percentis. Foram estudados 20486 neonatos entre 33 e 42 semanas de gestação e 408 neonatos com idade gestacional inferior a

33 semanas. As gestantes incluídas eram consideradas saudáveis, com bom estado nutricional e tinham baixo risco de apresentarem fetos com CIUR/PIG. Foi analisada a relação entre parâmetros biométricos do concepto (peso ao nascer, estatura e circunferência cefálica) com idade gestacional e desfechos perinatais (100, 101). No Anexo E encontram-se as referências de peso ao nascer entre 24 e 42 semanas e 6 dias utilizadas neste estudo (disponíveis no site do projeto *INTERGROWTH-21st*, com versão em português - <https://intergrowth21.tghn.org/>). Pelo caráter prospectivo e multiétnico do estudo, as curvas do *INTERGROWTH-21st* foram consideradas universais e são usadas para complementar as curvas da OMS (94, 100).

Trabalhos posteriores compararam as curvas do *INTERGROWTH-21st* com curvas locais, sugerindo que o *INTERGROWTH-21st* subestime o número de conceptos com crescimento restrito (102). As curvas locais não são aplicáveis para uso universal por representarem uma subpopulação com características demográficas específicas não encontradas em muitos outros países e por não representarem as sociedades multiculturais modernas (94, 102). Elas apresentam limitações metodológicas, como padronização insuficiente dos aparelhos e das técnicas de medição dos parâmetros biométricos, baixa confiabilidade da estimativa da idade gestacional e uso de populações não selecionadas, que podem apresentar fatores de risco para CIUR (100).

O uso de curvas de crescimento universais é importante em países em desenvolvimento e subdesenvolvidos pelos elevados índices de desnutrição e precariedade da saúde, permitindo identificar os fetos sob risco de desfecho adverso (102).

## **6 OBJETIVOS**

### **6.1 Objetivo Geral**

Analisar a ocorrência de recém-nascidos pequenos para idade gestacional em mulheres com LES acompanhadas no Hospital Universitário Pedro Ernesto (HUPE) / Núcleo Perinatal da Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ), no período de 2011 a 2016.

### **6.2 Objetivos Específicos**

Identificar as variáveis clínicas e laboratoriais do LES prévias à concepção associadas ao nascimento de recém-nascidos pequenos para idade gestacional;

Identificar as variáveis clínicas e laboratoriais do LES ocorridas durante a gestação associadas ao nascimento de recém-nascidos pequenos para idade gestacional;

Identificar as comorbidades presentes nas pacientes com LES associadas ao nascimento de recém-nascidos pequenos para idade gestacional.

## 7 PACIENTES E MÉTODOS

Trata-se de estudo de coorte com coleta retrospectiva e prospectiva dos dados e com análise de variáveis clínicas e laboratoriais do LES e da gestação. O local de realização do estudo foi o Hospital Universitário Pedro Ernesto (HUPE) / Núcleo Perinatal da Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ) e o grupo estudado foi o de pacientes acompanhadas no ambulatório de pré-natal de doenças reumáticas e autoimunes do HUPE, entre 2011 e 2016.

Foram incluídas pacientes com quatro ou mais critérios de classificação de LES segundo o ACR (*American College of Rheumatology*) revisados em 1997 (103), cuja versão traduzida utilizada está disposta no Anexo G (119), apresentando gestações únicas e partos a partir de 22 semanas, ocorridos entre 01 de janeiro de 2011 a 31 de dezembro de 2016. As variáveis obrigatórias para a inclusão foram o diagnóstico de LES de acordo com a classificação do ACR, a presença de dados disponíveis sobre o estado da doença na concepção e na gestação (atividade ou remissão), o peso ao nascimento, a idade gestacional no parto e o sexo do RN. Foram excluídas as pacientes com fetos com malformações congênitas ou aneuploidias. O levantamento dos dados foi feito com o emprego de roteiro semi-estruturado desenhado especificamente para o estudo e as informações foram obtidas a partir de revisão dos prontuários médicos. As variáveis de estudo estão discriminadas no roteiro em anexo (Apêndice A).

O perfil de autoanticorpos prévios a gestação era documentado na primeira consulta de pré-natal e, caso a paciente não apresentasse a pesquisa antes da gestação, estes eram solicitados na rotina do pré-natal. Dentre os anticorpos antifosfolipídeos, a dosagem do anticorpo anti-beta 2 glicoproteína 1 não era realizada no HUPE até 2015.

Os limites inferiores de normalidade para os níveis séricos de complemento C3 e C4 foram de 90 mg/dl e 10 mg/dl, respectivamente, concordantes com a literatura (120). A hipocomplementemia foi tratada como variável dicotômica, sendo considerada presente quando os valores encontrados estavam abaixo dos limites de

referência. Não foi possível analisar a queda relativa dos níveis séricos de complemento por indisponibilidade de dados nos três trimestres em parte da amostra.

Consideramos como nefrite lúpica prévia, as pacientes com comprometimento renal comprovado por biópsia com histologia compatível com classes III, IV e V, de acordo com a classificação ISN/RPS 2003 (117) e os casos sem biópsia que apresentaram proteinúria maior ou igual a 500 mg/24h. Em 15 gestações de pacientes com nefrite prévia sem biópsia foi realizada inferência de classe, baseada no consenso da Sociedade Brasileira de Nefrologia de 2015 (1): 10 foram classificadas como III/IV e 5 como classe II. Foi considerada em atividade renal a paciente que desenvolveu proteinúria acima de 500 mg/24h quando a proteinúria basal era abaixo de 500 ou proteinúria acima de 2000 mg/24h quando a proteinúria basal era acima de 500 ou que apresentou sedimento urinário ativo (presença de mais de 5 hemácias ou leucócitos por campo de grande aumento - 400x ou cilindros celulares ou dismorfismo eritrocitário de padrão glomerular), com ou sem elevação da creatinina sérica (1, 34, 42, 84). A pré-eclâmpsia foi definida pela ocorrência de hipertensão e proteinúria acima de 300 mg/24h ou pelo surgimento / piora da hipertensão (aumento  $\geq$  15 mmHg) e o dobro da proteinúria de 24h em pacientes com proteinúria basal por NL (39, 60).

Apesar de não fazer parte dos protocolos recentes de manejo do CIUR, a oligodramnia foi mantida como variável estudada por ser, na prática obstétrica, um critério ainda considerado relevante nos casos de insuficiência placentária.

Para classificação do peso ao nascer, foram utilizadas as curvas de referência do *INTERGROWTH-21st* (Anexo E) por entendermos ser o instrumento mais consistente na literatura atual. Em 4 casos de nascimento com 22 e 23 semanas, foi utilizada a curva de Fenton (Anexo F) para classificar o crescimento, já que a curva do *INTERGROWTH-21st* inicia-se a partir de 24 semanas. A curva de Fenton encontra-se em inglês por não haver uma versão traduzida para o português.

No presente estudo, a identificação de recém-nascido PIG foi interpretada como consequência da restrição de crescimento intrauterino em função da frequente associação do LES com insuficiência placentária e da dificuldade, na prática clínica,

de diferenciar alguns casos de CIUR de PIG constitucionais.

A análise descritiva é apresentada nas tabelas com os dados observados, expressos pelas medidas de tendência central e de dispersão (média, desvio padrão, mediana e intervalo interquartilico) para dados numéricos, e frequência e percentual (n e %) para dados categóricos.

Com o objetivo de avaliar a influência individual das variáveis demográficas, clínicas, de tratamento, estado da doença e comorbidades sobre o desfecho RN PIG, foi utilizada a regressão logística binária (análise univariada). Na análise multivariada, os preditores independentes foram selecionados pelo método de seleção avanço passo a passo (*stepwise forward*). Mediante a análise univariada, as variáveis explicativas com  $p < 0,20$  foram incluídas na regressão multivariada.

A comparação das características do parto e do RN entre os grupos PIG e não PIG foi avaliada pelo teste t de *Student* para amostras independentes ou de *Mann-Whitney* (não paramétrico) para dados numéricos, e pelo teste do *qui-quadrado* ( $\chi^2$ ) ou exato de *Fisher* para dados categóricos.

O método não paramétrico foi aplicado pois algumas variáveis numéricas não apresentaram distribuição normal (Gaussiana), pela rejeição da hipótese de normalidade segundo o teste de *Shapiro-Wilk*. O critério de determinação de significância adotado foi o nível de 5%. A análise estatística foi processada pelo software estatístico *SAS® System*, versão 6.11 (*SAS Institute, Inc., Cary, North Carolina*).

Este estudo está inserido no Projeto de Pesquisa “Avaliação De Fatores Angiogênicos e Antiangiogênicos Como Método de Diagnóstico Diferencial Entre Pré-eclâmpsia e Lúpus Eritematoso Sistêmico com Nefrite”, do pesquisador Guilherme Ribeiro Ramires de Jesús, orientado pelo Prof. Dr. Evandro Mendes Klumb, aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do HUPE/UERJ, CAAE: 50726115.4.0000.5259, em parecer 1.319.997 de 12 de novembro de 2015 (Anexo C). Neste projeto de pesquisa, um dos objetivos secundários consiste em avaliar o resultado gestacional de pacientes com lúpus eritematoso sistêmico acompanhadas no Hospital Universitário Pedro Ernesto e o estudo dos recém-nascidos pequenos para idade gestacional corresponde a um desfecho gestacional nas pacientes com



LES. Foi solicitado ao Comitê de Ética dispensa da necessidade de assinatura de termo de consentimento livre e esclarecido para levantamento de dados adicionais de interesse do estudo, exclusivamente através de revisão dos prontuários (Anexo D).

## 8 RESULTADOS

O fluxograma disposto no Apêndice C detalha o processo de seleção dos casos do estudo. Foram 192 pacientes com o diagnóstico de LES atendidas no ambulatório de doenças reumáticas e autoimunes do HUPE com partos entre 01 de janeiro de 2011 a 31 de dezembro de 2016. Em 16 casos a informação sobre o LES, a gestação ou o parto não estava disponível, representando perda de 8,3%. Cento e cinquenta e uma gestações preenchem os critérios de inclusão do estudo. Foram excluídos 25 casos: 10 pacientes sem quatro critérios diagnósticos de LES pela classificação do *American College of Rheumatology (ACR)* de 1997, 8 pacientes com abortos (término da gestação com menos de 22 semanas), 3 pacientes cujos RN apresentavam aneuploidia, 2 pacientes com RN com malformações congênicas e 2 pacientes com gestação gemelar. Doze pacientes apresentaram 2 gestações durante o período do estudo.

De 151 gestações analisadas, 28 RN foram classificados como PIG (18,5%) e 123 foram classificados como não PIG (81,5%). Os RN adequados para a idade gestacional (AIG) e grandes para a idade gestacional (GIG) foram analisados em conjunto como não PIG. Dos 28 RN PIG, 19 (67,9%) estavam abaixo do percentil 3 e/ou apresentavam alteração a dopplervelocimetria fetal, sendo considerado este, o grupo de maior gravidade (16 estavam abaixo do percentil 3 para idade gestacional e 7 tinham dopplervelocimetria fetal alterada).

A média de idade materna no parto foi  $28,4 \pm 6,0$  anos. A maioria das pacientes apresentava cor da pele não branca por classificação da equipe médica (56,1%, n=78) e era nulípara (50,3%, n=76). A média de idade no diagnóstico do LES foi  $20,8 \pm 7,2$  anos e a mediana do tempo de duração da doença foi de 7 anos. A presença de pontuação no índice de dano permanente *SLICC/ACR-SDI* foi observada em 25,2% das pacientes com LES (Tabela 1). A mediana da idade gestacional no início do acompanhamento pré-natal no HUPE foi de 12 semanas. De 9 pacientes com história de recém-nato PIG em gestações anteriores, 3 apresentaram recorrência (33,3%).

Tabela 1. Variáveis demográficas e clínicas do LES na amostra total

Variável	n	%
Idade materna no parto (anos)		
<i>média ± DP</i> - n = 151		28,4 ± 6,0
Cor da pele - n = 139		
branca	61	43,9
não branca	78	56,1
Paridade - n = 151		
nulípara	76	50,3
1 ou mais partos anteriores	75	49,7
Idade no diagnóstico de LES (anos)		
<i>média ± DP</i> - n = 139		20,8 ± 7,2
Duração do LES (anos)		
<i>mediana (Q1 - Q3)</i> - n = 151		7 (3 - 11)
Dano permanente ( <i>SLICC/ACR -SDI</i> ) - n = 151		
0	113	74,8
1	24	15,9
2	8	5,3
3	2	1,3
4	4	2,6
<i>SLICC/ACR -SDI</i> ≥ 1	38	25,2

Nota: Os dados categóricos foram expressos pela frequência (n) e percentual (%) e os dados numéricos pela média ± desvio padrão ou mediana e intervalo interquartilício (Q1 - Q3). LES=lúpus eritematoso sistêmico.

Fonte: A autora, 2018.

Na caracterização da amostra total, cada gestação foi considerada como um caso, visto que as manifestações clínicas do LES, as alterações imunológicas e o tratamento podem diferir com o tempo. Quanto as manifestações clínicas do LES, em 90,1% das gestações as pacientes tinham história prévia de manifestação articular, em 88,7% de cutâneo-mucosa, 60,3% de hematológica, 42,4% de renal,

35,1% de serosite e 20,5% de neurológica. O fator antinuclear (FAN) era positivo em 97,4% das gestações, o anticorpo anti-Ro em 47,7%, o anticorpo anti-La em 9,9%, o anticorpo anti-DNA em 39,7%, o anticorpo anti-Sm em 31,8%, o anticorpo anti-RNP em 23,2%, o anticorpo anticoagulante lúpico em 22,8%, a anticorpo anticardiolipina em 10,1% e o consumo de complemento em 35,1% (Gráfico 1).

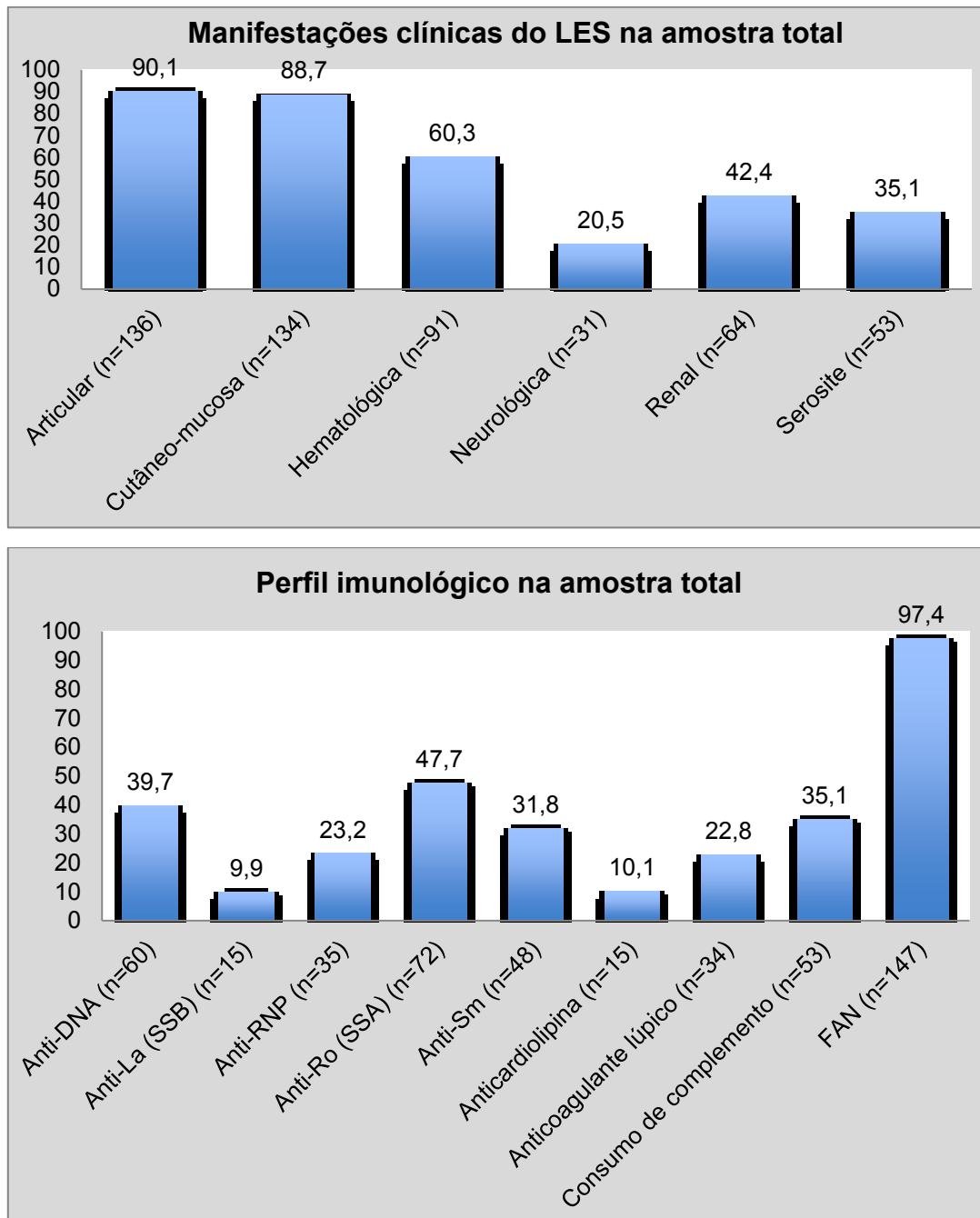
Em relação a comorbidades, 29 (19,2%) pacientes apresentavam HAS, 19 (12,6%) apresentavam SAF e 12 (7,9%) apresentavam hipotireoidismo. Vinte e uma pacientes tinham anticorpos antifosfolípídeos isolados (sem configurar SAF) e 9 pacientes apresentavam anticorpo anticoagulante lúpico e anticorpo anticardiolipina simultaneamente. Não houve caso de *diabetes mellitus* pré-gestacional nas pacientes estudadas.

A hidroxicloroquina foi a medicação mais utilizada pelas pacientes no início (92,7%) e ao término da gestação (98%), seguida da aspirina (66,9% e 86,1%, respectivamente). A prednisona foi usada por cerca de 60% das pacientes, a maioria em dose menor que 20mg/dia (45% no início e 43,7% no final da gestação). A azatioprina era usada por 59 (39,1%) pacientes no início e 68 (45%) pacientes no final da gestação. Seis pacientes engravidaram em uso de micofenolato e 1 em uso de ciclofosfamida (Tabela 2).

Quarenta e três pacientes apresentavam atividade na concepção e 44 na gestação (28,5% e 29,1%, respectivamente), por julgamento clínico caracterizado pela avaliação do reumatologista ou por decisão de ajuste de medicações para controle do LES. Atividade renal foi observada em 13,9% das pacientes na concepção e em 15,8% na gestação e a atividade extra-renal estava presente em 21,2% das pacientes na concepção e em 20,5% durante a gestação. Pelo escore *SLEPDAI*, 18,5% das pacientes apresentava atividade no início e 20,5% ao término da gestação, considerando o corte de 6 pontos para definição de atividade clinicamente relevante. Cinco pacientes receberam pulsoterapia com metilprednisolona na gestação, todas com atividade renal. As medianas do *SLEPDAI* e a frequência dos marcadores sorológicos de atividade no início e no final da gestação foram semelhantes (Tabela 3). O escore *SLEPDAI* foi categorizado em grupos: LES inativo, quando o valor do escore era 0, ativo leve quando o valor era

de 1 a 5, ativo clinicamente relevante quando maior ou igual a 6. A maioria das pacientes (82%) se manteve na mesma categoria de atividade pelo escore *SLEPDAI* durante a gestação.

Gráfico 1. Manifestações clínicas do LES e perfil imunológico na amostra total



Fonte: A autora, 2018.

Tabela 2. Medicação em uso no início e no final da gestação na amostra total

Variável	Início		Final	
	n	%	n	%
Hidroxicloroquina	140	92,7	148	98,0
Aspirina	101	66,9	130	86,1
Prednisona	94	62,3	96	63,6
Dose (mg/d)				
<i>mediana (Q1 - Q3) - n = 94</i>		6,5 (5 - 20)		10 (5 - 20)
dose baixa (< 20 mg/d)	68	45,0	66	43,7
dose alta (≥ 20 mg/d)	26	17,2	30	19,9
Azatioprina	59	39,1	68	45,0
Dose (mg/d)				
50 mg/d	12	20,3	5	7,4
100 mg/d	29	49,2	33	48,5
150 mg/d	15	25,4	24	35,5
200 mg/d	3	5,1	6	8,8
Cálcio	39	25,8	28	18,5
Vitamina D	36	23,8	25	16,5
Anti-hipertensivo	20	13,2	27	17,9
Heparina	15	9,9	25	16,6
Micofenolato	6	4,0	0	-
Ciclofosfamida	1	0,7	0	-

Os dados categóricos foram expressos pela frequência (n) e percentual (%) e os dados numéricos pela mediana e intervalo interquartil (Q1 - Q3).

Fonte: A autora, 2018.

Tabela 3. Atividade da doença por julgamento clínico e marcadores sorológicos no início e final da gestação na amostra total

Variável	n	%
Atividade na concepção	43	28,5
Renal	21	13,9
Extra-renal	32	21,2
Atividade na gravidez	44	29,1
Renal	24	15,8
Extra-renal	31	20,5
Pulsoterapia na gestação	5	3,3
<i>SLEPDAI</i> no início da gestação (pontos)		
<i>mediana (Q1 - Q3) - n = 151</i>		1 (0 - 4)
nulo	67	44,4
1 a 5 pontos	56	37,1
≥ 6 pontos	28	18,5
Ac anti-DNA	36	23,8
C3	29	19,2
C4	17	11,3
<i>SLEPDAI</i> no final da gestação (pontos)		
<i>mediana (Q1 - Q3) - n = 151</i>		1 (0 - 4)
nulo	70	46,4
1 a 5 pontos	50	33,1
≥ 6 pontos	31	20,5
Ac anti-DNA	34	22,5
C3	31	20,5
C4	18	11,9

Os dados categóricos foram expressos pela frequência (n) e percentual (%) e os dados numéricos pela mediana e intervalo interquartilico (Q1 - Q3). Ac=anticorpo.

Fonte: A autora, 2018.

A infecção materna e a rotura prematura de membranas ovulares foram as intercorrências mais frequentes nessas gestações, presentes em 48 pacientes (31,8%), seguidas das internações não relacionadas ao LES (25,2%) e das internações relacionadas ao LES (22,5%). Internações não relacionadas foram aquelas por causas obstétricas (em sua maioria infecções e distúrbios hipertensivos), internações relacionadas foram as causadas por atividade do LES. Outras intercorrências observadas foram pré-eclâmpsia (n=31, 20,5%) e *diabetes mellitus* gestacional (n=13, 8,6%). Complicações graves como descolamento prematuro de placenta e síndrome HELLP foram raras (2 e 1 casos, respectivamente). Vinte e um fetos (13,9%) foram diagnosticados como CIUR pela ultrassonografia, 17 (11,3%) tiveram oligodramnia e 10 (6,6%) tiveram alteração a dopplervelocimetria. Dos 28 casos de RN PIG, 16 tinham suspeita ultrassonográfica de insuficiência placentária (CIUR ou alteração ao Doppler), representando uma taxa de detecção antenatal de 57,1% (Tabela 4). Cinco casos de suspeita de CIUR não se confirmaram ao nascimento.



Tabela 4. Intercorrências na gestação na amostra total

<b>Variável</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
Infecção	48	31,8
Rotura prematura de membranas ovulares	48	31,8
Internações não relacionadas ao LES	38	25,2
Internações relacionadas ao LES	34	22,5
Pré-eclâmpsia	31	20,5
Crescimento intrauterino restrito	21	13,9
Oligodramnia	17	11,3
<i>Diabetes mellitus</i> gestacional	13	8,6
Alteração ao Doppler	10	6,6
Descolamento prematuro de placenta	2	1,3
HELLP	1	0,6

Os dados categóricos foram expressos pela frequência (n) e percentual (%).  
LES=lúpus eritematoso sistêmico; HELLP=hemólise, elevação de transaminases  
e plaquetopenia.

Fonte: A autora, 2018.

A cesariana foi a via de parto mais frequente (55,6%) e 53% dos trabalhos de parto iniciaram-se de forma espontânea. A mediana da idade gestacional no parto foi de 38 semanas, e o peso médio ao nascer foi  $2615 \pm 820$ g. A corticoterapia para maturidade pulmonar com betametasona foi administrada em 12 pacientes (7,9%). A distribuição dos RN por sexo mostrou discreta predominância do sexo masculino (n=78, 51,7%). Desfecho perinatal adverso foi observado em 49% das gestações analisadas: 33 RN foram admitidos na UTI neonatal (23%), 28 foram PIG (18,5%), 48 nasceram prematuros - antes de 37 semanas (33,5%), 8 foram óbitos intrauterinos (5,3%) e 3 foram óbitos neonatais (2,2%) (Tabela 5). Houve sobreposição de eventos adversos na maior parte dos casos.

Para o desfecho prematuridade, só foram considerados os RN nascidos vivos e para o desfecho óbito neonatal foram excluídos 8 casos em que não tivemos acesso a evolução clínica na UTI neonatal.

Tabela 5. Características do parto e do recém-nascido na amostra total

<b>Variável</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
Trabalho de parto espontâneo	80	53,0
Cesariana	84	55,6
IG no parto (semanas)		
<i>mediana (Q1 - Q3)</i>	38 (35 - 39)	
- n = 151		
Peso ao nascer (g)		
<i>média ± DP</i>	2615 ± 820	
- n = 151		
Apgar 1° minuto		
<i>mediana (Q1 - Q3)</i>	8 (7 - 9)	
- n = 151		
Apgar 5° minuto		
<i>mediana (Q1 - Q3)</i>	9 (9 - 9)	
- n = 151		
Betametasona para maturidade pulmonar	12	7,9
Sexo do recém-nascido		
masculino	78	51,7
feminino	73	48,3
Desfecho perinatal adverso no RN	74	49,0
Admissão em UTI Neonatal	33	23,0
Pequeno para idade gestacional	28	18,5
Prematuro - n = 143	48	33,5
Óbito fetal	8	5,3
Óbito neonatal - n = 135	3	2,2

Os dados categóricos foram expressos pela frequência (n) e percentual (%) e os dados numéricos pela média ± desvio padrão ou mediana e intervalo interquartil (Q1 - Q3). IG=idade gestacional; RN=recém-nascido; UTI=unidade de terapia intensiva. Fonte: A autora, 2018.

A morbidade no puerpério foi grande na amostra total, visto que 82 pacientes (54,3%) tiveram algum evento adverso no puerpério. Infecção materna, hemorragia periparto e atividade de LES foram observadas em 15,9% (n=24), 13,2% (n=20) e 12,6% (n=19) dos casos, respectivamente. Doze pacientes necessitaram de hemotransfusão no puerpério (7,9%). Outras complicações como descontrole pressórico e deiscência de sutura estiveram presentes em 25,8% das pacientes (39 casos).

As tabelas de 6 a 9 fornecem a descritiva das variáveis segundo o desfecho do RN (PIG e não PIG), o correspondente risco relativo (RR), seu respectivo intervalo de confiança (IC 95%) e o nível descritivo (*p valor*).

Não houve diferença estatística entre os grupos de RN PIG e RN não PIG quanto a idade materna no parto, cor da pele, paridade, idade no diagnóstico e duração do LES. Houve maior frequência de pontuação no escore *SDI* maior ou igual a 1 no grupo de pacientes com RN PIG do que no grupo não PIG (39,3% *versus* 22%,  $p = 0,061$ ), sem significância estatística.

A história prévia de nefrite e a presença do anticorpo anti-RNP foram mais frequentes no grupo de RN PIG (64,3% *versus* 37,4%,  $RR=3,01$ ,  $p = 0,011$ ; 39,3% *versus* 19,5%,  $RR=2,67$ ,  $p = 0,029$ ) (Tabela 6). Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos nas demais manifestações clínicas, alterações imunológicas e comorbidades, assim como nas medicações em uso no início e no final da gestação.

A presença de atividade renal por julgamento clínico, na concepção (32,1% *versus* 9,75%,  $RR=2,93$ ,  $p = 0,004$ ) e durante a gestação (35,7% *versus* 11,4%,  $RR=2,94$ ,  $p = 0,003$ ) e a administração de pulsoterapia com metilprednisolona durante a gestação (14,3% *versus* 0,81%,  $RR=20,3$ ,  $p=0,008$ ) foram mais frequentes nas pacientes com RN PIG do que não PIG. A mediana do *SLEPDAI* do grupo PIG no final da gestação foi maior (4 *versus* 1 do grupo não PIG,  $RR=1,10$ ,  $p = 0,026$ ) e o consumo de C3 foi mais frequente neste grupo (35,7% *versus* 17,1%,  $RR=2,70$ ,  $p = 0,031$ ) (Tabela 7).

Tabela 6. Manifestações clínicas do LES, perfil imunológico e comorbidades segundo o desfecho PIG

Variável	PIG		não PIG		RR	IC 95%		p valor	
	n	%	n	%					
<i>Manifestações clínicas</i>									
Articular	25	89,3	111	90,2	0,90	0,24	- 3,43	0,88	
Cutâneo-mucosa	23	82,1	111	90,2	0,50	0,16	- 1,55	0,23	
Hematológica	14	50,0	77	62,6	0,60	0,26	- 1,36	0,22	
Renal	18	64,3	46	37,4	<b>3,01</b>	<b>1,28</b>	- <b>7,08</b>	<b>0,011</b>	
Serosite	9	32,1	44	35,8	0,85	0,35	2,04	0,72	
Neurológica	7	25,0	24	19,5	1,37	0,52	- 3,61	0,52	
<i>Perfil imunológico</i>									
Ac anti-Ro/SSA	12	42,9	60	48,8	0,79	0,34	- 1,80	0,57	
Ac anti-DNA	15	53,6	45	36,6	2,00	0,87	- 4,58	0,10	
Consumo de complemento	14	50,0	39	31,7	2,15	0,94	- 4,95	0,071	
Ac anti-RNP	11	39,3	24	19,5	<b>2,67</b>	<b>1,11</b>	- <b>6,43</b>	<b>0,029</b>	
Anticoagulante lúpico	5	17,9	29	24,0	0,69	0,24	- 1,98	0,49	
Ac anti-Sm	11	39,3	37	30,1	1,50	0,64	- 3,52	0,35	
Anticardiolipina	2	7,1	13	10,7	0,64	0,14	- 3,01	0,57	
Ac anti-La/SSB	2	7,1	13	10,6	0,65	0,14	- 3,06	0,59	
<i>Comorbidades</i>									
HAS	7	25,0	22	17,9	1,53	0,58	- 4,04	0,39	
SAF	3	10,7	16	13,0	0,80	0,22	- 2,97	0,74	
Hipotireoidismo	2	7,1	10	8,1	0,87	0,18	- 4,2	0,86	

Legenda: Os dados foram expressos pela frequência (n) e percentual (%) para dados categóricos. Risco relativo (RR) e o respectivo intervalo de confiança de 95% (IC 95%) segundo Regressão Logística Binária individual. PIG=pequeno para idade gestacional; Ac=anticorpo; HAS=hipertensão arterial sistêmica; SAF=síndrome antifosfolípideo.

Fonte: A autora, 2018.

Tabela 7. Atividade da doença por julgamento clínico e marcadores sorológicos no início e no final da gestação segundo o desfecho PIG

Variável	PIG		não PIG		RR	IC 95%		p valor
	n	%	n	%				
<i>Atividade na concepção</i>	10	35,7	33	26,8	1,52	0,63	- 3,62	0,35
Renal	9	32,1	12	9,75	<b>2,93</b>	<b>1,53</b>	- <b>5,59</b>	<b>0,004</b>
Extra-renal	5	17,8	27	21,9	0,80	0,33	- 1,95	0,42
<i>Atividade na gestação</i>	10	35,7	34	27,6	1,35	0,67	- 2,69	0,26
Renal	10	35,7	14	11,4	<b>2,94</b>	<b>1,44</b>	- <b>5,56</b>	<b>0,003</b>
Extra-renal	4	14,3	27	21,9	0,64	0,24	- 1,72	0,26
Pulsoterapia na gestação	4	14,3	1	0,81	<b>20,3</b>	<b>2,18</b>	- <b>190</b>	<b>0,008</b>
<i>SLEPDAI no início da gestação (pontos)</i>								
<i>mediana (Q1 - Q3)</i>		2 (0 - 6)		1 (0 - 4)	1,09	0,99	- 1,19	0,088
≥ 6 pontos	8	28,6	20	16,3	2,04	0,72	- 5,78	0,18
Ac anti-DNA	10	35,7	26	21,1	2,07	0,85	- 5,03	0,10
C3	7	25,0	22	17,9	1,53	0,58	- 4,04	0,39
C4	6	21,4	11	8,9	0,36	0,12	- 1,08	0,067
<i>SLEPDAI no final da gestação (pontos)</i>								
<i>mediana (Q1 - Q3)</i>		4 (0 - 7,5)		1 (0 - 3)	<b>1,10</b>	<b>1,01</b>	- <b>1,20</b>	<b>0,026</b>
≥ 6 pontos	9	32,1	22	17,9	2,45	0,88	- 6,84	0,086
Ac anti-DNA	9	32,1	25	20,3	1,86	0,75	- 4,60	0,18
C3	10	35,7	21	17,1	<b>2,70</b>	<b>1,09</b>	- <b>6,67</b>	<b>0,031</b>
C4	6	21,4	12	9,8	2,52	0,86	- 7,44	0,094

Legenda: Os dados foram expressos pela frequência (n) e percentual (%) para dados categóricos e pela mediana e intervalo interquartil (Q1 - Q3) para dados numéricos. Risco relativo (RR) e o respectivo intervalo de confiança de 95% (IC 95%) segundo Regressão Logística Binária individual. PIG=pequeno para idade gestacional; Ac=anticorpo.

Fonte: A autora, 2018.

Com o intuito de avaliar um subgrupo de maior gravidade, comparamos as pacientes com RN PIG com maior gravidade - peso menor que percentil 3 e/ou Doppler fetal alterado (n=19) com o grupo não PIG (Tabela 8).

Tabela 8. Variáveis clínicas e laboratoriais segundo o desfecho PIG maior gravidade

Variável	PIG maior gravidade		não PIG		RR	IC 95%	p valor
	n	%	n	%			
<i>Manifestações clínicas do LES*</i>							
Renal	14	73,6	46	37,5	<b>3,82</b>	<b>1,48 - 10,1</b>	<b>0,003</b>
<i>Alterações imunológicas*</i>							
Ac anti-DNA	12	63,1	45	36,6	<b>2,55</b>	<b>1,07 - 6,1</b>	<b>0,01</b>
<i>Medicações em uso</i>							
Prednisona ≥ 20 mg/d no final da gestação	9	47,3	23	18,7	<b>3,09</b>	<b>1,37 - 6,95</b>	<b>0,009</b>
<i>Atividade da doença</i>							
Atividade renal na concepção	9	47,3	12	9,75	<b>5,18</b>	<b>2,36 - 11,2</b>	<b>0,0002</b>
Atividade renal na gestação	9	47,3	14	11,4	<b>4,65</b>	<b>2,13 - 10,1</b>	<b>0,0005</b>
Pulsoterapia na gestação	4	21,1	1	0,81	<b>7,30</b>	<b>3,82 - 13,9</b>	<b>0,001</b>
SLEPDAI no início da gestação ≥ 6 pontos	8	42,1	20	16,3	<b>2,96</b>	<b>1,31 - 6,66</b>	<b>0,01</b>
Ac Anti DNA	8	42,1	26	21,1	<b>2,31</b>	<b>1,01 - 5,27</b>	<b>0,04</b>
Consumo de C4	5	26,3	11	8,9	<b>2,81</b>	<b>1,16 - 6,77</b>	<b>0,04</b>
SLEPDAI no final da gestação ≥ 6 pontos	9	47,3	22	17,9	<b>3,22</b>	<b>1,43 - 7,22</b>	<b>0,007</b>
Consumo de C3	8	42,1	21	17,1	<b>2,83</b>	<b>1,25 - 6,39</b>	<b>0,01</b>
Consumo de C4	5	26,3	12	9,8	2,62	1,08 - 6,37	0,05
<i>Intercorrências na gestação</i>							
Internações relacionadas ao LES	8	42,1	25	20,3	<b>2,40</b>	<b>1,05 - 5,47</b>	<b>0,04</b>

Os dados categóricos foram expressos pela frequência (n) e percentual (%) e comparados pelo teste de  $\chi^2$  ou exato de Fisher. \*Prévias a concepção. PIG=pequeno para idade gestacional; LES=lúpus eritematoso sistêmico; Ac=anticorpo.  
Fonte: A autora, 2018.

Neste subgrupo, foi observada associação do desfecho com variáveis maternas adicionais. Foi mais frequente em pacientes com RN PIG com maior gravidade, além das variáveis já descritas para o grupo PIG, a presença do anticorpo anti-DNA prévio a concepção (RR=2,55,  $p = 0,01$ ), a atividade por escore *SLEPDAI*  $\geq 6$  no início da gestação (RR=2,96,  $p = 0,01$ ), a presença do anticorpo anti-DNA e o consumo de C4 no início da gestação (RR=2,31,  $p = 0,04$  e RR=2,81,  $p = 0,04$ , respectivamente), a atividade por escore *SLEPDAI*  $\geq 6$  no final da gestação (RR=3,22,  $p = 0,007$ ), o consumo de C4 no final da gestação (RR=2,62,  $p = 0,05$ , respectivamente), o uso de prednisona em dose  $\geq 20$  mg/dia no final da gestação (RR=3,09,  $p = 0,009$ ) e a presença de internações relacionadas ao LES (RR=2,4,  $p = 0,04$ ).

Analisando a frequência de atividade renal nas 64 pacientes com nefrite prévia, 50% (9 /18) das pacientes tinham NL ativa na concepção no grupo de RN PIG e 26,1% (12/46) no grupo de RN não PIG ( $p = 0,06$ ). Houve perpetuação da atividade na gestação em 38,9% (7/18) das pacientes do grupo de RN PIG e em 21,7% (10/46) do grupo de RN não PIG. Seis pacientes em remissão na concepção reativaram na gestação (9,4%), sem diferença estatisticamente significativa entre os grupos PIG e não PIG.

A oligodramnia foi estatisticamente associada tanto ao grupo de RN PIG (32,1% *versus* 6,5%, RR=6,81,  $p = 0,0004$ ) quanto ao subgrupo de RN PIG com maior gravidade (47,3% *versus* 6,5%, RR=6,61,  $p < 0,0001$ ). A diferença entre os grupos PIG e não PIG não foi significativa para as demais intercorrências na gestação.

A idade gestacional no parto e o peso ao nascer foram menores no grupo de RN PIG do que no grupo não PIG (36,5 *versus* 38 semanas,  $p = 0,05$ ;  $1831 \pm 687$  *versus*  $2794 \pm 741$ g,  $p < 0,0001$ ). Também foram mais frequentes nos RN PIG a admissão em UTI neonatal (50% *versus* 15,4%,  $p < 0,0001$ ) e o óbito fetal (14,3% *versus* 3,3%,  $p = 0,039$ ) (Tabela 9).

No puerpério, foi observada maior frequência de hemorragia periparto (25% *versus* 10,6%,  $p = 0,049$ ) e atividade do LES (32,1% *versus* 8,1%,  $p = 0,02$ ) no grupo de pacientes com RN PIG, conseqüentemente, sendo menor a frequência de

puerpério fisiológico (42,8% versus 61,7%,  $p = 0,03$ ).

Tabela 9. Características do parto e do RN segundo a classificação PIG

Variável	PIG		não PIG		p valor
	n	%	n	%	
Trabalho de parto espontâneo	14	50,0	66	53,7	0,86
Cesariana	12	42,9	72	58,5	0,13
IG no parto (semanas)					
<i>mediana (Q1 - Q3) - n = 28 x 123</i>	36,5	(34 - 38)	38	(36 - 39)	0,05
Peso ao nascer (g)					
<i>média ± DP - n = 28 x 123</i>	1831 ± 687		2794 ± 741		<b>&lt; 0,0001</b>
Apgar 1° minuto					
<i>mediana (Q1 - Q3)</i>	8	(6 - 9)	8	(8 - 9)	0,50
Apgar 5° minuto					
<i>mediana (Q1 - Q3)</i>	9	(8 - 9)	9	(9 - 9)	0,23
Betametasona para maturidade pulmonar	3	10,7	9	7,3	0,39
Sexo do recém-nascido					
masculino	17	60,7	61	49,6	0,29
feminino	11	39,3	62	50,4	
Desfecho perinatal adverso no RN					
Admissão em UTI neonatal	14	50,0	19	15,4	<b>&lt; 0,0001</b>
Prematuridade - n = 24 x 119	10	41,6	38	31,9	0,17
Óbito fetal	4	14,3	4	3,3	<b>0,039</b>
Óbito neonatal - n = 21 x 114	0	0	3	2,6	<i>NP</i>

Os dados categóricos foram expressos pela frequência (n) e percentual (%) e comparados pelo teste de  $\chi^2$  ou exato de Fisher. Os dados numéricos foram expressos média ± desvio padrão (ou mediana e intervalo interquartil para variáveis não normais) e comparados pelo teste *t* de Student para amostras independentes (ou pelo teste não paramétrico de Mann-Whitney). PIG=pequeno para idade gestacional; IG=idade gestacional; RN=recém-nascido; UTI=unidade de terapia intensiva.

Fonte: A autora, 2018.



As variáveis com  $p < 0,20$  foram selecionadas para análise multivariada. Analisando-as simultaneamente, segundo a regressão logística, observou-se que apenas pulsoterapia ( $p = 0,010$ ) foi preditora independente para o desfecho RN PIG (Tabela 10).

Tabela 10. Análise Multivariada. Regressão Logística para desfecho RN PIG

Variável	Coefficiente	Erro Padrão	RR	IC 95%		<i>p</i> valor
Pulsoterapia	3,20	1,25	24,5	2,1	- 283	0,010

RR: risco relativo. IC 95%: intervalo de confiança de 95% para o RR. Método *stepwise forward*, ao nível de 5%, para seleção das variáveis predictoras independentes.  
Fonte: A autora, 2018.

Em função da elevada frequência de admissão na UTI neonatal, a morbidade do RN PIG foi analisada. Dos 33 RN admitidos na UTI neonatal, as informações sobre a evolução clínica estavam disponíveis em 25 (75,7%); 11/14 do grupo PIG e 14/19 do grupo não PIG. Entre os prematuros, tivemos informação em 7/10 do grupo PIG e 10/14 do grupo não PIG.

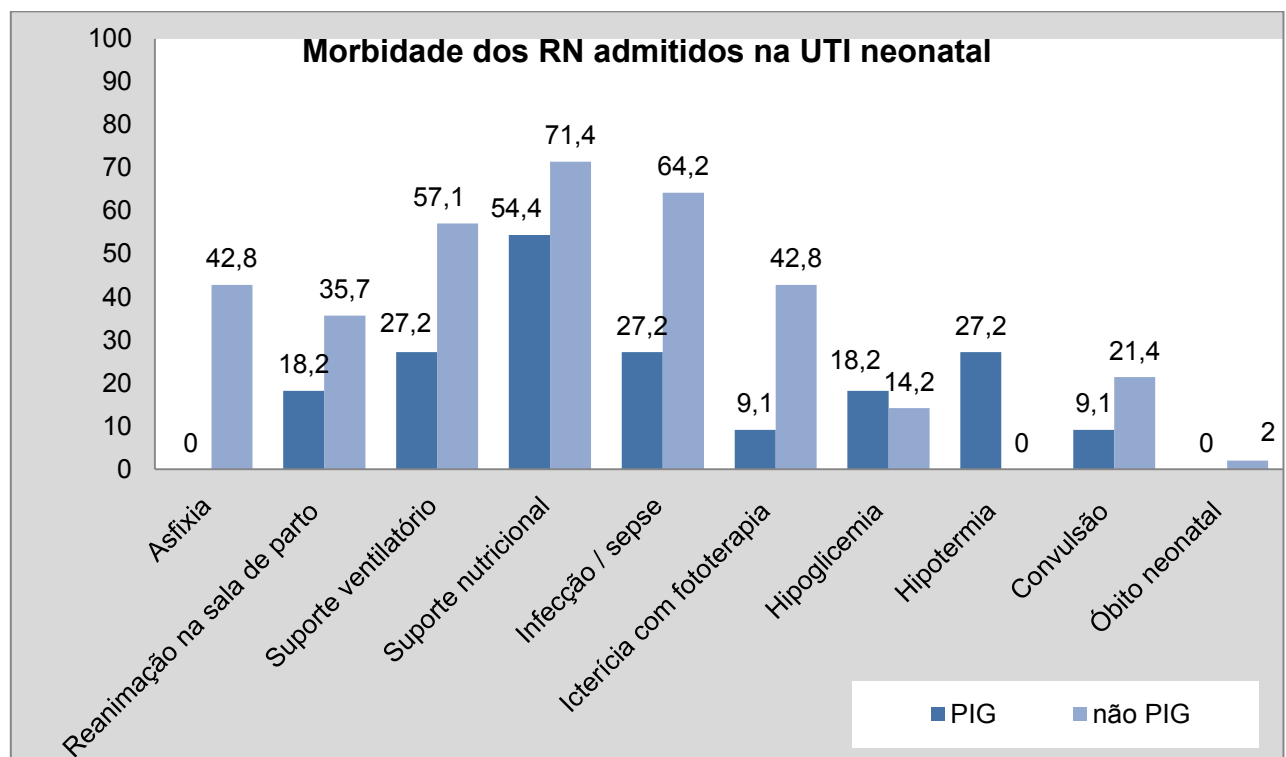
A diferença entre os grupos não foi estatisticamente significativa ( $p < 0,05$ ) para as variáveis analisadas. Os RN PIG apresentaram menor permanência na UTI neonatal (mediana de 5 dias *versus* mediana de 11,5 dias), menor necessidade de reanimação na sala de parto, de suporte ventilatório, de suporte nutricional, de infecção / sepse, de icterícia com fototerapia e de convulsão do que o grupo não PIG. Não foi observado Apgar menor que 7 no 5º minuto de vida ou óbito neonatal no grupo de RN PIG, assim como não houve hipotermia no grupo de RN não PIG. A frequência de hipoglicemia foi semelhante entre os grupos (18,2% *versus* 14,2%) (Gráfico 2).

As complicações da prematuridade foram pouco frequentes; 1 RN PIG apresentou enterocolite necrotizante e 2 RN não PIG apresentaram broncodisplasia pulmonar e retinopatia da prematuridade. Não houve caso de hemorragia intraventricular nos grupos.

Dos 8 óbitos intrauterinos, 4 (50%) eram RN PIG, todos abaixo do percentil 3. A mediana da idade gestacional do óbito foi 26,5 semanas e o peso médio ao nascer  $763,5 \pm 580\text{g}$ . Em 100% dos natimortos PIG, a gestante tinha história prévia de NL e apresentava NL ativa na concepção, em 50% foi administrada pulsoterapia na gestação e em 75% existiam sinais de insuficiência placentária (CIUR ou alteração no Doppler).

A mortalidade perinatal foi de 7,3% (8 óbitos intrauterinos e 3 óbitos neonatais,  $n=11$ ), com sobrevida de 92,7% dos RN da amostra total ( $n=140$ ). A sobrevida entre os RN PIG foi de 84% (21/25) e nos RN não PIG foi de 93,2% (111/118), excluídos os casos sem informação sobre a evolução clínica na UTI neonatal, sem diferença significativa entre os grupos ( $p=0,10$ ).

Gráfico 2. Morbidade dos RN admitidos na UTI neonatal



Fonte: A autora, 2018.

## 9 DISCUSSÃO

A frequência de nascimento de RN PIG, no presente estudo interpretada como consequência do crescimento intrauterino restrito, foi de 18,5%, em concordância com os valores descritos na literatura para pacientes com LES (5 a 30%) e maior do que o observado na população geral (7 a 15%) (6, 16, 22, 37, 71, 98).

Estudos recentes mostraram diminuição dos níveis séricos do hormônio antimülleriano, marcador precoce da reserva ovariana, em pacientes com LES (4). Ainda não é consenso que a doença *per si* reduza a fertilidade, mesmo que a atividade da doença, em especial a nefrite, o uso de agentes alquilantes para imunossupressão, o dano em órgão alvo relacionado ao LES e a idade avançada possam afetar negativamente a fertilidade (6, 7, 8, 9). Assim sendo, a contracepção e o planejamento familiar devem ser discutidos de forma rotineira no acompanhamento clínico destas pacientes, para evitar gestações em momentos de atividade do LES ou em uso de medicações teratogênicas (3, 6, 10, 23). Apesar do recomendado, 65% das gestações no Brasil ocorrem de maneira não planejada. A adesão ao tratamento farmacológico do LES e aos métodos contraceptivos é baixa e é frequente a interrupção do tratamento por receio de potencial toxicidade ao feto (3, 11, 13), o que resulta em maior frequência de LES ativo na concepção, como observado na população estudada.

A presença de atividade do LES confere pior prognóstico materno e fetal (14). No presente estudo, a frequência de atividade (por julgamento clínico) na concepção foi de 28,5% e na gestação foi de 29,1%, na amostra total. No grupo de pacientes com RN PIG, a frequência dos 2 eventos foi de 35,7%. A taxa de atividade do LES na gestação varia de 13 a 65% na literatura (10, 16, 19). A atividade na concepção é importante preditor de perpetuação de atividade na gestação. Pacientes que apresentam LES ativo na concepção têm risco 2 vezes maior de atividade durante a gestação e 3,5 vezes maior de CIUR (6, 7, 16, 22).

A associação da história prévia de NL e da presença de NL ativa na

concepção e na gestação com o desfecho RN PIG reforçam o impacto da nefrite na saúde materno-fetal. Observa-se maior risco de atividade na gravidez e puerpério, perda fetal, parto pré-termo, distúrbios hipertensivos e CIUR nas pacientes com nefrite (6, 9, 34, 35, 44, 45). Metade das pacientes que engravidam em atividade renal permanecem com NL ativa na gestação, expondo mãe e feto aos riscos da doença ativa e do tratamento (34, 41, 47). Neste estudo, 21 pacientes com história prévia de NL tinham NL ativa na concepção, o que equivale a 32,8% de todas as pacientes com nefrite. Destas, 17 permaneceram com NL ativa na gestação, demonstrando uma taxa de perpetuação de atividade maior do que a descrita na literatura. Das 18 pacientes com história prévia de nefrite e RN PIG, somente 1 paciente apresentava NL membranosa (classe V), sendo o restante composto por pacientes com NL proliferativa (classes III e IV). A NL proliferativa tem comportamento mais agressivo, é associada a maior risco de reativação na gestação e a maior frequência de atividade na concepção pela baixa taxa de remissão completa observada nestas pacientes (1, 88), condizente com os achados deste estudo.

Todas as pacientes que receberam pulsoterapia com metilprednisolona na gestação tinham nefrite ativa. A angiogênese placentária participa dos mecanismos de adaptação da vascularização placentária à crescente necessidade do feto para garantir o suprimento adequado de nutrientes até o nascimento. Os glicocorticoides em doses altas podem afetar a angiogênese placentária por alteração na expressão dos receptores do VEGF e redução na produção de TNF $\alpha$  e interleucina 6, citocinas placentárias que têm efeito regulatório nos mecanismos de angiogênese. Perturbações no desenvolvimento da árvore vilosa e alterações patológicas no sistema vascular viloso geram redução do fluxo sanguíneo uteroplacentário e estão relacionadas a patogênese da restrição do crescimento fetal (106), o que justifica a associação da pulsoterapia como preditora independente para o nascimento de RN PIG observada no estudo.

A atividade do LES medida pelo escore *SLEPDAI* ao final da gestação também foi mais frequente no grupo de RN PIG, com mediana de 4. Apesar de o corte de 6 pontos ser o mais utilizado para considerar atividade clinicamente

relevante, algumas publicações consideram 4 como ponto de corte para atividade. No subgrupo de RN PIG com maior gravidade, o SLEPDAI  $\geq 6$  no início e no final da gestação tiveram associação estatisticamente significativa. As escalas de atividade da doença não são empregadas com muita frequência na prática clínica, mas a associação observada sugere que elas possam ser úteis na identificação de gestantes sob risco de apresentarem RN PIG.

O consumo de complemento C3 pode ser relacionado a elevada frequência de atividade na gestação observada na amostra (29,1%). Das 31 pacientes com consumo de C3 no final da gestação, 17 estavam em atividade pelo julgamento clínico (54,8%). Há publicações que correlacionam a hipocomplementemia durante a gestação a outros desfechos obstétricos adversos como perda gestacional e parto prematuro, independente da atividade do LES (108). Em estudo prospectivo com 47 pacientes com SAF, a hipocomplementemia foi preditor independente de menor peso ao nascer ( $p = 0,0001$ ) e menor idade gestacional no parto ( $p = 0,002$ ) (109). O consumo de C4 tem associação com crescimento intrauterino restrito ( $p < 0,01$ ) e reativações precoces na gestação (64) e foi observado mais frequentemente no subgrupo PIG com maior gravidade, tanto no início quanto no final da gestação.

A associação entre o anticorpo anti-RNP e o nascimento de RN PIG não é descrita na literatura e merece investigação adicional em mais estudos.

A presença de pelo menos um ponto no índice de dano permanente *SLICC/ACR-SDI* em pacientes com LES está associada a um maior risco de dano cumulativo futuro e aumenta a mortalidade em 1,46 vezes neste grupo, quando comparado a pacientes com uma pontuação igual a zero (114, 115). Estudos recentes mostraram que a gestação não contribui para o aumento do índice *SDI* (39). No entanto, o impacto da presença de dano permanente nos resultados gestacionais ainda não está bem esclarecido. Neste estudo, encontramos maior frequência de pontuação no *SDI* no grupo de RN PIG ( $p = 0,061$ ) e no PIG com maior gravidade ( $p = 0,058$ ), quando comparados ao grupo não PIG, ainda que não tenha sido estatisticamente significativo. Este achado pode sugerir que a maior morbidade materna possa estar associada a maior morbidade fetal. Caso outros estudos confirmem este achado, o *SLICC/ACR-SDI* poderá ser empregado como

mais uma variável clínica associada ao nascimento de RN PIG em mulheres com LES.

A análise do subgrupo de RN PIG com peso abaixo do percentil 3 e/ou Doppler fetal alterado permitiu a identificação de variáveis adicionais associadas a este desfecho, representando uma população de maior gravidade entre as pacientes com LES estudadas, como a presença do anticorpo anti-DNA prévia a concepção e no início da gestação e o consumo de complemento C4 no início e no final da gestação. O consumo de complemento associado a presença do anticorpo anti-DNA representam risco de reativação do LES, especialmente a NL (6, 64, 70), fato comprovado pela maior frequência de atividade renal neste subgrupo.

Analisando a maior ocorrência de hemorragia periparto no grupo de RN PIG, foi observado que 6 das 7 pacientes com hemorragia periparto tinham distúrbio hipertensivo (85%). No grupo de RN não PIG, distúrbios hipertensivos foram observados em somente 30% das pacientes. É conhecido que distúrbios hipertensivos aumentam o risco de hemorragia periparto (OR = 1,7, IC 95% 1,2 - 2,1,  $p < 0,001$ ), com associação linear significativa entre níveis tensionais e severidade do sangramento (113).

A maior frequência de atividade no puerpério nas pacientes com RN PIG provavelmente representa a perpetuação da atividade na concepção e durante a gestação observadas no grupo (32,1%, 35,7% e 35,7%, respectivamente), principalmente nas pacientes com nefrite prévia.

Não foi encontrada diferença entre os grupos quanto ao uso da hidroxicloroquina na redução do risco de nascimento de RN PIG, conforme demonstrado por publicações recentes (57, 85, 91). O uso universal desta medicação na população estudada (92,7% de uso no início e 98% no final da gestação) não permitiu empregá-la como variável de discriminação entre os grupos, como sugerido pela literatura. Esta limitação também foi observada em relação a aspirina, que teve frequência elevada de uso (86,1%) no final da gestação.

A administração de aspirina a gestantes com LES diminuiu em 10% a ocorrência de pré-eclâmpsia, óbito perinatal e RN pequeno para idade gestacional, quando iniciada antes de 16 semanas (40, 93, 107). Apesar do uso de aspirina

por mais de 85% das pacientes com LES durante a gestação, a frequência de CIUR ainda foi alta neste estudo. Metanálises recentes não demonstraram benefício do uso profilático de heparina de baixo peso molecular nos desfechos de complicações placenta-mediadas como a PE e o CIUR. Após o diagnóstico da insuficiência placentária, a antecipação do parto é a única opção terapêutica eficaz se o risco de hipóxia, acidose e óbito intrauterino for elevado, razão pela qual foi menor a idade gestacional no parto no grupo de RN PIG (107).

Apesar das altas taxas de admissão na UTI neonatal entre os RN PIG, a morbidade da internação não pareceu ser maior do que a dos RN não PIG, possivelmente por alguns RN PIG serem admitidos na UTI neonatal exclusivamente pelo baixo peso. Mais estudos são necessários para confirmar esta hipótese.

As complicações obstétricas placenta-mediadas são a principal causa de óbito fetal nas pacientes com LES (19, 58). Os óbitos intrauterinos em mulheres com LES acontecem em idade gestacional mais precoce do que em controles (mediana de 29 semanas em pacientes com LES *versus* 35 semanas nas pacientes saudáveis) (58) e são mais frequentes nos casos de restrição grave (abaixo do percentil 3) ou com alteração do fluxo fetoplacentário ao Doppler (95). Neste estudo, os óbitos fetais em pacientes com CIUR foram ainda mais precoces (26 semanas), todos os natimortos PIG estavam abaixo do percentil 3 e 75% deles apresentavam alterações a dopplervelocimetria. Não foi possível estimar a taxa de perdas gestacionais anteriores a 22 semanas, em especial no primeiro trimestre, por se tratar de um centro terciário de assistência e o aborto espontâneo acontecer, em muitos casos, antes do encaminhamento ao ambulatório de doenças reumáticas e autoimunes do HUPE.

Encontram-se em fase de estudo algumas estratégias para melhora do fluxo placentário como o uso de inibidores de fosfodiesterase tipo 5, que potencializam o efeito vasodilatador do óxido nítrico, terapias genéticas envolvendo o gene do VEGF, nanopartículas e microRNA para transporte de substâncias que irão agir no endotélio da artéria uterina e no trofoblasto (107).

O presente estudo apresenta limitações. Apesar de ser uma coorte de 151 gestações em 139 mulheres com LES, número significativo para uma doença com

baixa prevalência (estimada em 1,15 a 9,3 casos a cada 100.000 habitantes/ano) (105), foi observado pequeno número de eventos em algumas categorias das variáveis envolvidas, o que explica a presença de algumas estimativas do risco relativo e intervalo de confiança de 95% de baixa precisão (RR altos e IC largos). A coleta dos dados foi retrospectiva na maior parte dos casos (de 2011 a 2015), dependendo da disponibilidade das informações nos registros médicos, nem sempre contemplando as variáveis de interesse e acarretando na perda de casos e de dados. Houve uma mudança no manejo da restrição do crescimento fetal durante o período do estudo em função de novos protocolos publicados. A necessidade do estudo dopplervelocimétrico das artérias uterinas no terceiro trimestre da gestação nos casos de CIUR é recomendação recente, não fazendo parte, até então, da rotina de avaliação fetal das pacientes estudadas. Como esta informação não estava disponível na maior parte das pacientes, as alterações dopplervelocimétricas citadas nos casos de CIUR referiam-se somente aos vasos fetais (artéria umbilical e artéria cerebral média). Em relação a interpretação dos níveis séricos das proteínas do sistema de complemento, optou-se por considerar os valores absolutos para classificação de hipocomplementemia, uma vez que nem todas as pacientes apresentavam dosagens em todos os trimestres que permitissem observar as variações dos valores individualmente.



## CONCLUSÕES

As conclusões deste estudo são:

- A frequência de RN PIG nas pacientes com LES desta coorte foi de 18,5%, dentro do descrito para pacientes com LES (5 a 30%) e acima do esperado para a população geral (7 a 15%). Dezenove (67,9%) destes RN PIG tinham peso abaixo do percentil 3 e/ou alteração a dopplervelocimetria fetal, caracterizando um subgrupo de maior gravidade.
- As variáveis clínicas e laboratoriais do LES prévias à concepção estatisticamente associadas ao nascimento de RN PIG foram a história prévia de nefrite (RR=3,01, IC 95% 1,28 - 7,08, p=0,011) e a presença do anticorpo anti-RNP (RR=2,67, IC 95% 1,11 - 6,43, p=0,029).
- As variáveis clínicas e laboratoriais do LES ocorridas durante a gestação estatisticamente associadas ao nascimento de RN PIG foram a atividade renal, por julgamento clínico, na concepção (RR=2,93, IC 95% 1,53 - 5,59, p=0,004) e na gestação (RR=2,94, IC 95% 1,44 - 5,56, p=0,003), a administração de pulsoterapia na gestação (RR=20,3, IC 95% 2,18 - 190, p=0,008) e o consumo de complemento C3 no final da gestação (RR=2,70, IC 95% 1,09 - 6,67, p=0,031). Na análise multivariada, a pulsoterapia foi preditora independente de RN PIG com RR=24,5 (IC 95% 2,1 - 283, p=0,010).
- Quando considerado o subgrupo de pacientes com RN PIG com maior gravidade, as variáveis com associação estatística, além das já descritas para o grupo PIG, foram a presença do anticorpo anti-DNA prévio a concepção (RR=2,55, IC 95% 1,07 - 6,1, p=0,01), a atividade por escore *SLEPDAI*  $\geq 6$  no início da gestação (RR=2,96, IC 95% 1,31 - 6,66, p=0,01), a presença do anticorpo anti-DNA e o consumo de C4 no início da gestação (RR=2,31, IC 95% 1,01 - 5,27, p=0,04 e RR=2,81, IC 95% 1,16 - 6,77, p=0,04, respectivamente), a atividade por escore *SLEPDAI*  $\geq 6$  no final da gestação

(RR=3,22, IC 95% 1,43 - 7,22, p=0,007), o uso de prednisona em dose  $\geq$  20 mg/dia no final da gestação (RR=3,09, IC 95% 1,37 - 6,95, p=0,009) e a presença de internações relacionadas ao LES (RR=2,4, IC 95% 1,05 - 5,47, p=0,04).

- Quanto as comorbidades presentes nas pacientes com LES, nenhuma comorbidade apresentou diferença estatisticamente significativa entre os grupos de RN PIG, RN PIG com maior gravidade e RN não PIG.
- Os RN PIG apresentaram idade gestacional no parto 1,5 semanas menor que os RN não PIG (36,5 *versus* 38 semanas, p=0,05). Também tiveram frequência de óbito fetal 4,3 vezes maior (p=0,039) e taxa de admissão em UTI neonatal 3,2 vezes maior do que os não PIG (p<0,0001).
- Mulheres com LES e RN PIG tiveram frequência 2,3 vezes maior de hemorragia periparto (p=0,049) e 3,9 vezes maior atividade do LES no puerpério (p=0,02).

## REFERÊNCIAS

1. Klumb EM, Silva CAA, Lanna CC, Sato EI, Borba EF, Brenol JC, et al. Consensus of the Brazilian Society of Rheumatology for the diagnosis, management and treatment of lupus nephritis. *Rev Bras Reumatol.* 2015;55(1):1-21.
2. Bertsias G, Ioannidis JP, Boletis J, Bombardieri S, Cervera R, Dostal C, et al. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. Report of a Task Force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics. *Ann Rheum Dis.* 2008;67(2):195-205.
3. Lateef A, Petri M. Managing lupus patients during pregnancy. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2013;27(3):435-47.
4. Gasparin AA, Chakr RM, Brenol CV, Palominos PE, Xavier RM, Souza L, et al. Anti-müllerian hormone levels as a predictor of ovarian reserve in systemic lupus erythematosus patients: a review. *Rev Bras Reumatol.* 2015;55(4):363-7.
5. Ruiz-Irastorza G, Khamashta MA. Managing lupus patients during pregnancy. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2009;23(4):575-82.
6. Andreoli L, Bertsias GK, Agmon-Levin N, Brown S, Cervera R, Costedoat-Chalumeau N, et al. EULAR recommendations for women's health and the management of family planning, assisted reproduction, pregnancy and menopause in patients with systemic lupus erythematosus and/or antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(3):476-85.
7. Bermas BL, Sammaritano LR. Fertility and pregnancy in rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *Fertil Res Pract.* 2015;27:1-13.
8. Lighstone L, Hladunewich MA. Lupus nephritis and pregnancy: concerns and management. *Semin Nephrol.* 2017;37(4):347-53.
9. Levy RA, De Jesus GRR, De Jesus NR, Klumb EM. Critical review of the current recommendations for the treatment of systemic inflammatory rheumatic diseases during pregnancy and lactation. *Autoimmun Rev.* 2016;15(10):955-63.

10. Lateef A, Petri M. Systemic lupus erythematosus and pregnancy. *Rheum Dis Clin North Am.* 2017;43(2):215-26.
11. Prietsch SO, Gonzalez-Chica DA, Cesar JA, Mendoza-Sassi RA. [Unplanned pregnancy in Southern Brazil: prevalence and associated factors]. *Cad Saude Publica.* 2011;27(10):1906-16.
12. Imbasciati E, Tincani A, Gregorini G, Doria A, Moroni G, Cabiddu G, et al. Pregnancy in women with pre-existing lupus nephritis: predictors of fetal and maternal outcome. *Nephrol Dial Transplant.* 2009;24(2):519-25.
13. Oliveira-Santos M, Verani JF, Klumb EM, Albuquerque EM. Evaluation of adherence to drug treatment in patients with systemic lupus erythematosus in Brazil. *Lupus.* 2011;20(3):320-9.
14. Yang H, Liu H, Xu D, Zhao L, Wang Q, Leng X, et al. Pregnancy-related systemic lupus erythematosus: clinical features, outcome and risk factors of disease flares – a case control study. *PLoS One.* 2014;9(8):e104375.
15. Borella E, Lojacono A, Gatto M, Andreoli L, Taglietti M, Iaccarino L, et al. Predictors of maternal and fetal complications in SLE patients: a prospective study. *Immunol Res.* 2014;60(2-3):170-6.
16. Schade L, Paiva ES, Sbalqueiro RL, Nascimento DJ, Azevedo VF. Clinical profile of pregnant women with systemic lupus erythematosus of the Hospital de Clínicas of the UFPR. *Medicina (Ribeirão Preto, Online).* 2017;50(3):169-76.
17. Andrade RM, McGwin G Jr, Alarcon GS, Sanchez ML, Bertoli AM, Fernández M, et al. Predictors of post-partum damage accrual in systemic lupus erythematosus: data from LUMINA, a multiethnic US cohort (XXXVIII). *Rheumatology (Oxford).* 2006;45(11):1380-4.
18. Clowse ME, Magder LS, Witter F, Petri M. The impact of increased lupus activity on obstetric outcomes. *Arthritis Rheum.* 2005;52(2): 514–21.
19. De Jesus GR, Rodrigues BC, Lacerda MI, Dos Santos FC, De Jesus NR, Klumb EM, et al. Gestational outcomes in patients with neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2017;26(5):537-542.
20. Andrade R, Sanchez ML, Alarcon GS, Fessler BJ, Fernández M, Bertoli AM, et al. Adverse pregnancy outcomes in women with systemic lupus erythematosus from a multiethnic US cohort: LUMINA (LVI). *Clin Exp Rheumatol.* 2008;26(2): 268-74.

21. Chakravarty EF, Colón I, Langen ES, Nix DA, El-Sayed YY, Genovese MC, et al. Factors that predict prematurity and preeclampsia in pregnancies that are complicated by systemic lupus erythematosus. *Am J Obstet Gynecol.* 2005;192(6):1897-904.
22. Wei S, Lai K, Yang Z, Zeng K. Systemic lupus erythematosus and risk of preterm birth: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Lupus.* 2017;26(6):563-571.
23. Schwarz EB, Manzi S. Risk of unintended pregnancy among women with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2008;59(6):863-6.
24. Klumb EM, Barros LMS, Romeiro L, de Jesús NR, Levy RA, Albuquerque EMN. The impact of nephritis on gestational results in women with systemic lupus erythematosus. *Rev Bras Reumatol.* 2005;45(3):107-13.
25. Freire EAM, Souto LM, Ciconelli RM. Medidas de avaliação em lúpus eritematoso sistêmico. *Rev Bras Reumatol.* 2011;51(1):70-80.
26. Ruiz-Irastorza G, Khamashta MA. Lupus and pregnancy: ten questions and some answers. *Lupus.* 2008;17(5):416–20.
27. Bonnin M, Mercier FJ, Sitbon O, Roger-Christoph S, Jais X, Humbert M, et al. Severe pulmonary hypertension during pregnancy: mode of delivery and anesthetic management of 15 consecutive cases. *Anesthesiology.* 2005;102(6):1133–7.
28. Romero-Diaz J, Isenberg D, Ramsey-Goldman R. Measures of adult systemic lupus erythematosus: updated version of British Isles Lupus Assessment Group (BILAG 2004), European Consensus Lupus Activity Measurements (ECLAM), Systemic Lupus Activity Measure, Revised (SLAM-R), Systemic Lupus Activity Questionnaire for Population Studies (SLAQ), Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000 (SLEDAI-2K), and Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology Damage Index (SDI). *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2011;63(11):S37-46.
29. Mikdashi J, Nived O. Measuring disease activity in adults with systemic lupus erythematosus: the challenges of administrative burden and responsiveness to patient concerns in clinical research. *Arthritis Res Ther.* 2015;20;17:183.
30. Griffiths B, Mosca M, Gordon C. Assessment of patients with systemic lupus erythematosus and the use of lupus disease activity indices. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2005;19(5):685-708.

31. Kwok LW, Tam LS, Zhu T, Leung YY, Li E. Predictors of maternal and fetal outcomes in pregnancies of patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2011;20(8):829-36.
32. Tedeschi SK, Massarotiti E, Guan H, Fine A, Bermas BL, Costenbader KH. Specific systemic lupus erythematosus disease manifestations in the six months prior to conception are associated with similar disease manifestations during pregnancy. *Lupus*. 2015;24(12):1283-92.
33. Clowse ME, Magder LS, Witter F, Petri M. Hydroxychloroquine in lupus pregnancy. *Arthritis Rheum*. 2006;54(11):3640-7.
34. Koh JH, Ko HS, Lee J, Jung SM, Kwok SK, Ju JH, et al. Pregnancy and patients with preexisting lupus nephritis: 15 years of experience at a single center in Korea. *Lupus*. 2015;24(7):764-72.
35. Smyth A, Oliveira GH, Lahr BD, Bailey KR, Norby SM, Garovic VD. A systematic review and meta-analysis of pregnancy outcomes in patients with systemic lupus erythematosus and lupus nephritis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010;5(11):2060-8.
36. Day CJ, Lipkin GW, Savage CO. Lupus nephritis and pregnancy in the 21st century. *Nephrol Dial Transplant*. 2009;24(2):344-7.
37. 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.
38. Mackillop LH, Germain SJ, Nelson-Piercy C. Systemic lupus erythematosus. *BMJ*. 2007;335(7626):933-6.
39. Gianfreda D, Quaglini S, Frontini G, Raffiotta F, Messa P, Moroni G. Does pregnancy have any impact on long term damage accrual and on the outcome of lupus nephritis? *J Autoimmun*. 2017;84:46-54.
40. Askie LM, Duley L, Henderson-Smart DJ, Stewart LA; PARIS Collaborative Group. Antiplatelet agents for prevention of preeclampsia: a meta-analysis of individual patient data. *Lancet*. 2007;369(9575):1791-8.
41. Bramham K, Hunt BJ, Bewley S, Germain S, Calatayud I, Khamashta MA, et al. Pregnancy outcomes in systemic lupus erythematosus with and without previous nephritis. *J Rheumatol*. 2011;38(9):1906-13.
42. Stanhope TJ, White WM, Moder KG, Smyth A, Garovic VD. Obstetric nephrology: lupus and lupus nephritis in pregnancy. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2012;7(12):2089-99.

43. Izmirly PM, Rivera TL, Buyon JP. Neonatal lupus syndromes. *Rheum Dis Clin North Am*. 2007;33(2):267–85.
44. Clowse M. Lupus activity in pregnancy. *Rheum Dis Clin North Am*. 2007;33(2):237–52.
45. Ferraro AJ, Nightingale P, Al-Jayyousi R, et al. *Pregnancy in Women with Renal Disease: Results of UK CORD Group (Collaboration in Obstetrics and Renal Disease)*. Philadelphia, PA: American Society of Nephrology, Philadelphia, 2005.
46. Gladman DD, Tandon A, Ibañes D, Urowitz MB. The effect of lupus nephritis on pregnancy outcome and fetal and maternal complications. *J Rheumatol*. 2010;37(4):754-8.
47. Fischer-Betz R, Specker C, Brinks R, Aringer M, Schneider M. Low risk of renal flares and negative outcomes in women with lupus nephritis conceiving after switching from mycophenolate mofetil to azathioprine. *Rheumatology (Oxford)*. 2013;52(6):1070-6.
48. Carmona F, Font J, Moga I, Lazaro I, Ververa R, Pac V, et al. Class III-IV proliferative lupus nephritis and pregnancy: a study of 42 cases. *Am J Reprod Immunol*. 2005;53(4):182-8.
49. Germain S, Nelson-Piercy C. Lupus nephritis and renal disease in pregnancy. *Lupus*. 2006;15(3):148–55.
50. Moroni G, Ponticelli C. Pregnancy after lupus nephritis. *Lupus*. 2005;14(1):89–94.
51. Bundhun PK, Soogund MZS, Huang F. Impact of systemic lupus erythematosus on maternal and fetal outcomes following pregnancy: A meta-analysis of studies published between years 2001-2016. *J Autoimmun*. 2017;79:17-27.
52. Le Thi Huong D, Wechsler B, Vauthier-Brouzes D, Duhaut P, Costedoat N, Andreu MR, et al. The second trimester Doppler ultrasound examination is the best predictor of late pregnancy outcome in systemic lupus erythematosus and/or the antiphospholipid syndrome. *Rheumatology (Oxford)*. 2006;45(3):332–8.
53. Papageorghiou AT, Roberts N. Uterine artery Doppler screening for adverse pregnancy outcome. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2005;17(6):584–90.

54. Ruiz-Irastorza G, Khamashta MA. Management of thrombosis in antiphospholipid syndrome and systemic lupus erythematosus in pregnancy. *Ann N Y Acad Sci.* 2005;1051:606–12.
55. Bates SM, Greer IA, Pabinger I, Sofaer S, Hirsh J; American College of Chest Physicians. Venous thromboembolism, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th edition). *Chest.* 2008;133(6 Suppl):844S–86S.
56. Empson M, Lassere M, Craig J, Scott J. Prevention of recurrent miscarriage for women with antiphospholipid antibody or lupus anticoagulant. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005;(2).CD002859.
57. De Jesus GR, Mendoza-Pinto C, de Jesus NR, Dos Santos FC, Klumb EM, Carrasco MG, et al. Understanding and Managing Pregnancy in Patients with Lupus. *Autoimmune Dis.* 2015;2015:943490.
58. Vinet E, Genest G, Scott S, Pineau CA, Clarke AE, Platt RW, et al. Brief report: causes of stillbirths in women with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheumatol.* 2016;68(10):2487-91.
59. Phansenee S, Sekararithi R, Javatan P, Tongsong T. Pregnancy outcomes among women with systemic lupus erythematosus: a retrospective cohort study from Thailand. *Lupus.* 2018;27(1):158-164.
60. Moroni G, Doria A, Giglio E, Tani C, Zen M, Strigini F, et al. Fetal outcome and recommendations of pregnancies in lupus nephritis in the 21st century. A prospective multicenter study. *J Autoimmun.* 2016;74:6-12.
61. Ruiz-Irastorza G, Ramos-Casals M, Brito-Zeron P, Khamashta MA. Clinical efficacy and side effects of antimalarials in systemic lupus erythematosus: a systematic review. *Ann Rheum Dis.* 2010;69(1):20-8.
62. Alarcón GS, McGwin G, Bertoli AM, Fessler BJ, Calvo-Alén J, Bastian HM, et al. Effect of hydroxychloroquine on the survival of patients with systemic lupus erythematosus: data from LUMINA, a multiethnic US cohort (LUMINA L). *Ann Rheum Dis.* 2007;9:1168–72.
63. Petri M. The Hopkins Lupus Pregnancy Center: ten key issues in management. *Rheum Dis Clin North Am.* 2007;33(2):227–35.
64. Moroni G, Doria A, Giglio E, Imbasciati E, Tani C, Zen M, et al. Maternal outcome in pregnant women with lupus nephritis. A prospective multicenter study. *J Autoimmun.* 2016;74:194-200.



65. Teratology, teratogens and fetotoxic agents. In Cunningham FG, Williams JW. Williams Obstetrics. 24rd ed. McGraw-Hill Medical; 2014. p. 252-3.
66. Lv J, Wang W, Li Y. Clinical outcomes and predictors of fetal and maternal consequences of pregnancy in lupus nephritis patients. *Int Urol Nephrol*. 2015;47(8):1379-85.
67. Kulay L Jr. Kulay MNC, Lapa AJ. Medicamentos na gravidez e na lactação - Guia Prático: fitoterápicos, imunobiológicos, medicamentos dinamizados, meios de contraste, oligoelementos, probióticos, vitaminas. 2. ed. São Paulo. Editora Manole, 2009.
68. Vinet E, Pineau CA, Clarke AE, Fombonne E, Platt RW, Bernatsky S. Neurodevelopmental disorders in children born to mothers with systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2014;23(11):1099-104.
69. 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;2(1):e000095.
70. Koh JH, Ko HS, Kwok SK, Ju JH, Park SK. Hydroxychloroquine and pregnancy on lupus flares in Korean patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2015;24(2):210-7.
71. Mari G, Hanif F. Intrauterine Growth Restriction: How to manage and when to deliver. *Clin Obstet Gynecol*. 2007;50(2):497-509.
72. Intrauterine growth restriction. In Bianchi DW, Crombleholme TM, D'alton ME, Malone FD. Fetology: Diagnosis and Management of the Fetal Patient, 2nd. ed. McGraw-Hill Medical; 2010; p.857-65.
73. Pereira DDS, Magalhães ALC, de Jesús NR, Trajano AJB. Restrição de crescimento intrauterino. *Revista HUPE, Rio de Janeiro*, 2014;13(3):32-9.
74. Ponticelli C, Moroni G. Immunosuppression in pregnant women with systemic lupus erythematosus. *Expert Rev.Clin. Immunol*. 2015;11(5):549-552.
75. Galan HL, Pandipati S, Filly RA. Avaliação ultrassonográfica da biometria fetal e do crescimento fetal normal e anormal. In Peter W. Callen: Ultrassonografia em ginecologia e obstetricia. [tradução Maurício Saito...et al.]. 5. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2009. p.225-65.
76. Barker DJ. Adult consequences of fetal growth restriction. *Clin Obstet Gynecol*. 2006;49(2):270-83.

77. Turan OM, Turan S, Gungor S, Berg C, Moyano D, Gembruch U, et al. Progression of Doppler abnormalities in intrauterine growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2008;32(2):160-7.
78. Baschat AA. Neurodevelopment following fetal growth restriction and its relationship with antepartum parameters of placental dysfunction. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2011;37(5):501-14.
79. Scioscia M, Vimercati A, Ceci O, Vicino M, Selvaggi LE. Estimation of birth weight by two-dimensional ultrasonography: a critical appraisal of its accuracy. *Obstet Gynecol.* 2008;111(1):57-65.
80. Rodrigues FP, Martinelli S, Bittar RE, Francisco RP, Zugaib M. Comparison between two growth curves for small for gestational age diagnosis. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2015;37(2):59-63.
81. Fenton TR, Kim JH. A systematic review and meta-analysis to revise the Fenton growth chart for preterm infants. *BMC Pediatr.* 2013;13:59.
82. WHO Multicentre Growth Reference Study Group. WHO Child Growth Standards based on length/height, weight and age. *Acta Pædiatr Suppl.* 2006;450:76-85.
83. Villar J, Altman DG, Purwar M, Noble JA, Knight HE, Ruyan P, et al. The objectives, design and implementation of the INTERGROWTH-21st Project. *BJOG.* 2013;120 Suppl 2:9-26.
84. Buyon JP, Kim MY, Guerra MM, Lu S, Reeves E, Petri M, et al. Kidney Outcomes and Risk Factors for Nephritis (Flare/De Novo) in a Multiethnic Cohort of Pregnant Patients with Lupus. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2017;12(6):940-6.
85. Blom K, Odutayo A, Bramham K, Hladunewich MA. Pregnancy and Glomerular Disease: A Systematic Review of the Literature with Management Guidelines. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2017;12(11):1862-72.
86. De Jesus GR, de Jesus NR, Levy RA, Klumb EM. The use of angiogenic and antiangiogenic factors in the differential diagnosis of pre-eclampsia, antiphospholipid syndrome nephropathy and lupus nephritis. *Lupus.* 2014;23(12):1299-301.
87. Weening JJ, D'Agati VD, Schwartz MM, Seshan SV, Alpers CE, Appel GB, et al. The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. *J Am Soc Nephrol.* 2004;15(2):241-50.

88. Saavedra MA, Cruz-Reyes C, Vera-Lastra O, Romero GT, Cruz-Cruz P, Arias-Flores R, et al. Impact of previous lupus nephritis on maternal and fetal outcomes during pregnancy. *Clin Rheumatol*. 2012;31(5):813-9.
89. Yelnik CM, Laskin CA, Porter TF, Branch DW, Buyon JP, Guerra MM, et al. Lupus anticoagulant is the main predictor of adverse pregnancy outcomes in aPL-positive patients: validation of PROMISSE study results. *Lupus Sci Med*. 2016;3(1):e000131.
90. Martínez-Sánchez N, Pérez-Pinto S, Robles-Marhuenda A, Arnalich-Fernández F, Martín Cameán M, Hueso Zalvide E, et al. Obstetric and perinatal outcome in anti-Ro/SSA-positive pregnant women: a prospective cohort study. *Immunol Res*. 2017;65(2):487-494.
91. Leroux M, Desveaux C, Parcevaux M, Julliac B, Gouyon JB, Dallay D, et al. Impact of hydroxychloroquine on preterm delivery and intrauterine growth restriction in pregnant women with systemic lupus erythematosus: a descriptive cohort study. *Lupus*. 2015;24(13):1384-91.
92. Skorpen CG, Hoeltzenbein M, Tincani A, Fischer-Betz R, Elefant E, Chambers C, et al. The EULAR points to consider for use of antirheumatic drugs before pregnancy, and during pregnancy and lactation. *Ann Rheum Dis*. 2016;0:1-16.
93. Bujold E, Roberge S, Lacasse Y, Bureau M, Audibert F, Marcoux S, et al. Prevention of preeclampsia and intrauterine growth restriction with aspirin started in early pregnancy: a meta-analysis. *Obstet Gynecol*. 2010;116(2 Pt 1):402-14.
94. Stirnemann J, Villar J, Salomon J, Ohuma E, Ruyan P, Altman DG, et al. International estimated fetal weight standards of the INTERGROWTH-21st project. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2017;49(4):478-486.
95. Unterscheider J, O'Donoghue K, Daly S, Geary MP, Kennely MM, McAuliffe FM, et al. Fetal growth restriction and the risk of perinatal mortality- case studies from the multicentre PORTO study. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2014;14:63.
96. Figueras F, Gratacós E. An integrated approach to fetal growth restriction. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2017;38:48-58.
97. Figueras F, Gratacós E. Update on the diagnosis and classification of fetal growth restriction and proposal of a stage-based management protocol. *Fetal Diagn Ther*. 2014;36(2):86-98.
98. Moreira Neto AR, Cordoba JCM, Peraçoli JC. Intrauterine growth restriction etiology (IUGR). *Com. Ciências Saúde*. 2011;22(1):S21-S30.

99. Khalil A, Thilaganathan B. Role of uteroplacental and fetal Doppler in identifying fetal growth restriction at term. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2017;38:38-47.
100. Villar J, Ismail LC, Victora CG, Ohuma EO, Bertino E, Altman DG et al. International standards for newborn weight, length, and head circumference by gestational age and sex: the Newborn Cross-Sectional Study of the INTERGROWTH-21st project. *Lancet.* 2014;384(9946):857-68.
101. Villar J, Giuliani F, Fenton TR, Ohuma EO, Ismail LC, Kennedy SH, INTERGROWTH-21st Consortium. INTERGROWTH-21st very preterm size at birth reference charts. *Lancet.* 2016;387(10021):844-5.
102. Poon LC, Tan MY, Yerlikaya G, Syngelaki A, Nicolaides KH. Birth weight in live births and stillbirths. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2016;48(5):602-6.
103. Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1997;40(9):1725.
104. Tedeschi SK, Guan H, Fine A, Costenbader KH, Bermas BL. Organ-specific systemic lupus erythematosus activity during pregnancy is associated with adverse pregnancy outcomes. *Clin Rheumatol.* 2016;35(7):1725–32.
105. Nakashima CA, Galhardo AP, Silva JF, Fiorenzano GR, Santos AB, Leite MF, et al. Incidence and clinical-laboratory aspects of systemic lupus erythematosus in a Southern Brazilian city. *Rev Bras Reumatol.* 2011;51(3):231-9.
106. Ozmen A, Unek G, Korgun ET. Effect of glucocorticoids on mechanisms of placental angiogenesis. *Placenta.* 2017;52:41-8.
107. Groom KM, David AL. The role of aspirin, heparin and other interventions in the prevention and treatment of fetal growth restriction. *Am J Obstet Gynecol.* 2018;218(2S):S829-S840.
108. Clowse MEB, Magder LS, Petri M. The clinical utility of measuring complement and anti-dsDNA antibodies during pregnancy in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 2011;38(6):1012-6.
109. De Carolis S, Botta A, Santucci S, Salvi S, Moresi S, Di Pasquo E, et al. Complementemia and obstetric outcome in pregnancy with antiphospholipid syndrome. *Lupus.* 2012;21(7):776-8.

110. De Almeida, EF, Teixeira JMB, Cardoso MZ. Pesquisa de autoanticorpos em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico. *Rev. Ciências em Saúde.* 2012;2(3):68-78.
111. Melek M, Erdmann MF, Negreiros PHR, Skare TL. Anti-RNP in systemic lupus erythematosus. *Acta Reumatol Port.* 2013;38:136-137.
112. Clowse MEB, Jamison M, Myeser E, James AH. A national study of the complications of lupus in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2008;199:127.e1–6.
113. Sheiner E, Sarid L, Levy A, Seidman DS, Hallak M. Obstetric risk factors and outcome of pregnancies complicated with early postpartum hemorrhage: a population-based study. *J Maternal Fetal Neonatal Med.* 2005;18(3):149-54.
114. Bruce IN, O’Keeffe AG, Farewell V, Hanly JG, Manzi S, Su L, et al. Factors associated with damage accrual in patients with systemic lupus erythematosus: results from The Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC) inception cohort. *Ann Rheum Dis.* 2015;74(9):1706-13.
115. Wang Z, Li M, Wang Y, Xu D, Wang Q, Zhang S, et al. Long-term mortality and morbidity of patients with systemic lupus erythematosus: a single-center cohort study in China. *Lupus.* 2018;27(5):864-869.
116. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, Cervera R, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost.* 2006;4(2):295-306.
117. Weenig JJ, D’Agati VD, Schwartz MM, Seshan SV, Alpers CE, Appel GB, et al. The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. *J Am Soc Nephrol.* 2004;15:241-250.
118. Buyon JP, Kalunian KC, Ramsey-Goldman R et al. Assessing disease activity in SLE patients during pregnancy. *Lupus* 1999;8(8):677–684.
119. Borba EF, Latorre LC, Brenol JCT et al. Consensus of systemic lupus erythematosus. *Rev Bras Reumatol.* 2008;48(4):196-207.
120. Gandino IJ, Scolnik M, Bertiller E, Scaglioni V, Catoggio LJ, Soriano ER. Complement levels and risk of organ involvement in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus Sci Med.* 2017;4(1):e000209.

**APÊNDICE A - 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.

DUM ( ) USG 1º tri ( ) USG 2º tri ( )

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: ( ); Alopecia ( )

Hematológicas: ( ) - Tipo: AHAI ( ); Leucopenia < 4000/mm<sup>3</sup>, em > 2 ocasiões ( );

Linfopenia < 1000/ mm<sup>3</sup>, em > 2 ocasiões ( ); Trombocitopenia < 100 000/ mm<sup>3</sup> na ausência de medicamentos ofensivos ( );

Imunológicas: anti-DNA nativo ( ); anti-Sm ( ); anti-SS-A (Ro) ( ); anti-SS-B (La) ( ); anticardiolipina ( ) \_\_\_\_\_; VDRL Falso + ( ); complemento -C3 ou C4 ou CH 50 ou CH 100 ( ); FAN ( ) Título: \_\_\_\_\_ Padrão: \_\_\_\_\_  
 SAF Associada: ( ) Evento: Clínico \_\_\_\_\_ Obstétrico \_\_\_\_\_  
 Anticardiolipina ( ) Subtipo: \_\_\_\_\_ Valor: \_\_\_\_\_ data: \_\_\_\_\_ LAC ( ) data: \_\_\_\_\_  
 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; suspenso ( ) – IG: \_\_\_\_\_sem, Uso últimos 3 meses: ( )  
 Micofenolato mofetil (Classe X): ( ) dose diária: \_\_\_\_\_mg; suspenso ( ) – 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:

*SLEPDAI* no início da gravidez: \_\_\_\_(\_\_/\_/\_\_) anti-DNA \_\_\_\_\_ C3 \_\_\_\_\_ C4 \_\_\_\_\_  
*SLEPDAI* no final da gravidez: \_\_\_\_(\_\_/\_/\_\_) anti-DNA \_\_\_\_\_ C3 \_\_\_\_\_ C4 \_\_\_\_\_  
 Atividade durante a gravidez: ( ) Reativação:  
 Cutânea: ( ); Articular ( ); Pleuris ( ), Pericardite ( ); AHAI ( );

Trombocitopenia ( ) ; Neuropsiquiátricas: ( ) ; Renal: ( )

1º trimestre: proteinúria R P/C \_\_\_\_\_; PTNÚRIA/24 H: \_\_\_\_\_; creatinina \_\_\_\_\_

2º trimestre: proteinúria R P/C \_\_\_\_\_; PTNÚRIA/24 H: \_\_\_\_\_; creatinina \_\_\_\_\_

3º trimestre: proteinúria R P/C \_\_\_\_\_; PTNÚRIA/24 H: \_\_\_\_\_; creatinina \_\_\_\_\_

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

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

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** G \_\_\_\_ P \_\_\_\_ A \_\_\_\_

Pré-diagnóstico de LES (sintomas):

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

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

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

Malformação \_\_\_\_\_ Hipertensão/Pré-eclâmpsia ( ) CIUR ( )

Peso ao nascer \_\_\_\_\_ IG ao nascer \_\_\_\_\_

Pós-diagnóstico de LES (sintomas):

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

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

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

Malformação \_\_\_\_\_ Hipertensão/Pré-eclâmpsia ( ) CIUR ( )

Peso ao nascer \_\_\_\_\_ IG ao nascer \_\_\_\_\_



6 – Gestação atual:

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

Pré-natal: N° de consultas \_\_\_\_\_ Peso na 1ª consulta: \_\_\_\_\_ Altura: \_\_\_\_\_

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): Normal ( ) Centralizado ( ) Diástole Zero ( )

Diástole reversa ( ) DV alterado ( ) IG \_\_\_ sem

Medicamentos em uso no fim do pré-natal:

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

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

Hidroxicloroquina (Classe C): ( ) dose diária: \_\_\_ mg Cálcio: \_\_\_; Vit. D: \_\_\_;

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

Anti-Hipertensivo: ( ) \_\_\_\_\_

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

7 - Parto:

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

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

Indicação: \_\_\_\_\_

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

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

Classif.: ( ) PIG ( ) AIG ( ) GIG

APGAR: 1° \_\_\_\_\_ 5° \_\_\_\_\_ ( ) betametasona - n° de doses: \_\_\_\_\_

Registro do RN: \_\_\_\_\_ Sexo: Masc ( ) Fem ( )

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

Infec. Adq.: ( ) Lúpus Neonatal ( ) Pele ( ) Coração ( ) Fígado ( )

Hematológica ( ) Malformação ( )

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

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

Óbito: ( ) Causa \_\_\_\_\_

8 - Puerpério:

Normal ( ) Infecção ( ) Atividade: ( ) - Cutânea: ( ); Articular ( );

Pleuris ( ), Pericardite ( ); AHAI ( ); Trombocitopenia ( ); Neuropsiquiátricas ( );

Renais: ( )

Outro:

---

**APÊNDICE B - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**Estudo para diagnóstico diferencial entre pré-eclâmpsia e nefrite lúpica

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 estudar se existe diferença entre algumas proteínas (VEGF, PlGF, sFlt-1) no sangue de mulheres com e sem lúpus eritematoso sistêmico durante o período de gravidez. Para participar, é necessário responder a um questionário, colher um tubo de sangue venoso e um pote pequeno de urina (exame de EAS). Pode ser necessário colher urina de 24 horas – este exame será dispensado se já tiver sido feito na última semana. Caso você tenha lúpus será necessário colher mais um tubo de sangue para avaliar a doença. 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:

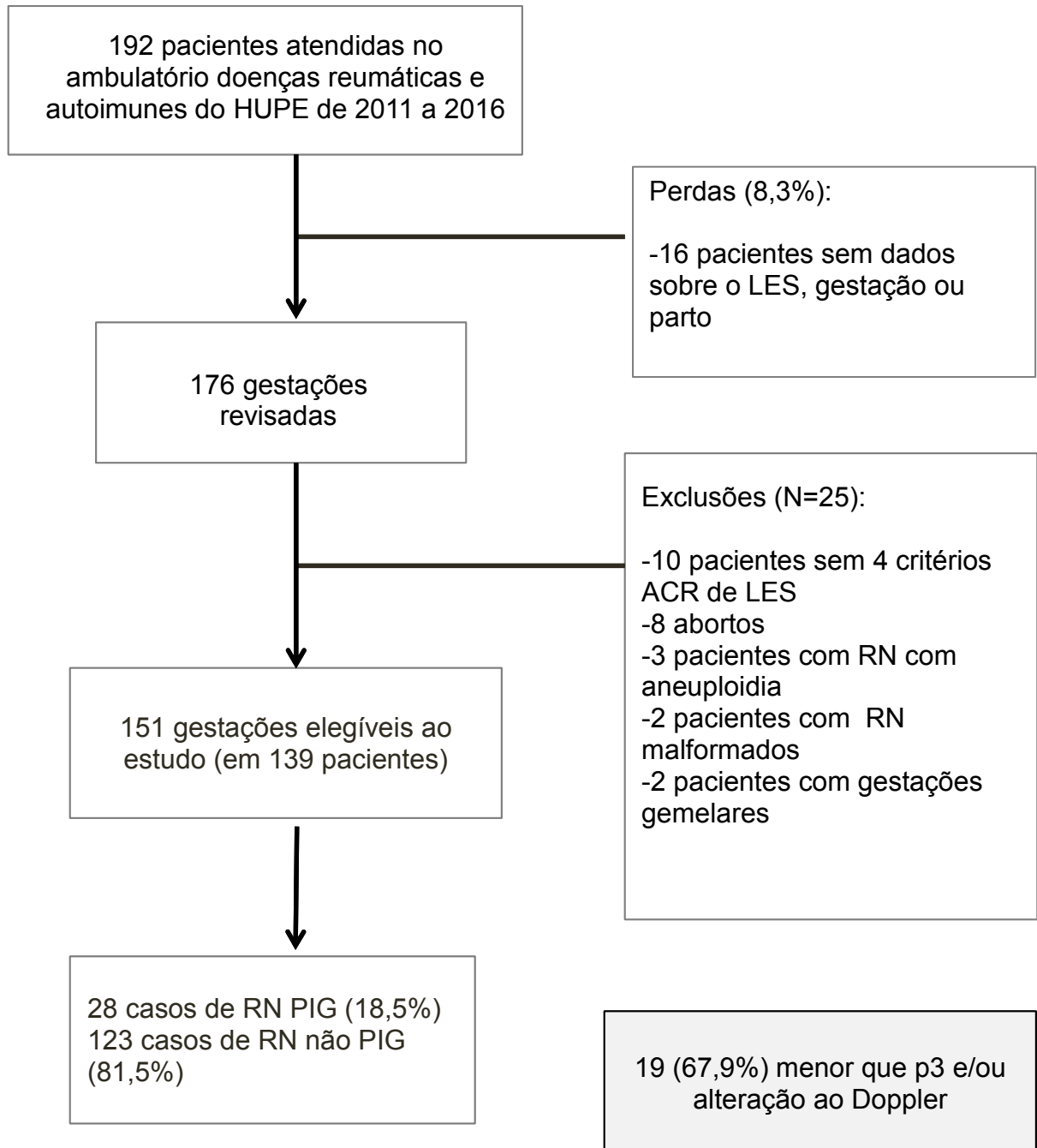
Nome : \_\_\_\_\_ Assinatura : \_\_\_\_\_ Data : \_ / \_ / \_

Médicos responsáveis pelo projeto: Dr. Evandro M. Klumb (tel: 2868 8216), Dr. Guilherme R. R. de Jesús e Dr. Nilson R. de Jesús (tel: 2868 8451).

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

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

## APÊNDICE C - FLUXOGRAMA DO ESTUDO



## APÊNDICE D - EXPOSIÇÃO DO TEMA E DE TEMAS AFINS EM EVENTOS CIENTÍFICOS

RODRIGUES, B.C.; LACERDA, M.I.; SANTOS, F.C.; RODRIGUES, G.M.;  
PORONGABA, M.; DE JESUS, G.R.R.; DE JESUS, N.R.; LEVY, R. A.; RIBEIRO,  
F.M.; KLUMB, E.M.

*Recém-natos pequenos para idade gestacional em mulheres com lúpus eritematoso sistêmico.*

XXXIII Congresso Brasileiro de Reumatologia, 2016, Brasília.

Revista Brasileira de Reumatologia. Redprint Editora, 2016. v.56. p.S89 - S89.

RODRIGUES, B.C.; LACERDA, M.I.; SANTOS, F.C.; DE JESUS, G.R.R.; DE  
JESUS, N.R.; LEVY, R.A.; VILELA, V.S.; KLUMB, E.M.

*Small for gestational age newborns in pregnancies of women with systemic lupus erithematosus.*

*5th Latin American Congress on Autoimmunity / LACA , 2017, Cancún - México.*

LACERDA, M.I.; RODRIGUES, B.C.; SANTOS, F.C.; DE JESUS, G.R.R.; LEVY,  
R.A.; KLUMB, E.M.; DE JESUS, N.R.

*Desfecho clínico de gestações em mulheres com lúpus eritematoso sistêmico e nefrite.*

57o. Congresso Brasileiro de Ginecologia e Obstetrícia, 2017, Belém.

Revista Femina. Limay Editora, 2017. v.45. p.69 - 69.

LACERDA, M.I.; RODRIGUES, B.C.; SANTOS, F.C.; PORONGABA, M.; FREITAS,  
A.B.S.B.; DE JESUS, G.R.R.; DE JESUS, N.R.; LEVY, R.A.; KLUMB, E.M.

*Desfecho clínico de gestações em mulheres com lúpus eritematoso sistêmico e nefrite.* XXXIV Congresso Brasileiro de Reumatologia, 2017, Florianópolis.

Revista Brasileira de Reumatologia. Redprint Editora, 2017. v.57. p.S152 - S153

## APÊNDICE E - ARTIGOS PUBLICADOS COM TEMAS AFINS DURANTE O PERÍODO DA PÓS-GRADUAÇÃO

*Lupus* (2017) 26, 537–542

lupus.sagepub.com/home/lup

### **SPECIAL ARTICLE**

## Gestational outcomes in patients with neuropsychiatric systemic lupus erythematosus

GR de Jesus<sup>1</sup>, BC Rodrigues<sup>2</sup>, MI Lacerda<sup>2</sup>, FC dos Santos<sup>1</sup>, NR de Jesus<sup>1</sup>, EM Klumb<sup>2</sup> and RA Levy<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Obstetrics, State University of Rio de Janeiro, Brazil; and <sup>2</sup>Department of Rheumatology, State University of Rio de Janeiro, Brazil

This study analyzed maternal and fetal outcomes of pregnancies of neuropsychiatric systemic lupus erythematosus patients followed in a reference unit. This retrospective cohort study included 26 pregnancies of patients seen between 2011 and 2015 included with history and/or active neuropsychiatric systemic lupus erythematosus among 135 pregnancies. Three patients had active neuropsychiatric systemic lupus erythematosus at conception, but only one remained with neurological activity during gestation, characteristically related to the inadvertent suspension of medications. Twenty six percent of the newborns were small for gestational age and 40% of live births were premature, with no neonatal death or early complications of prematurity. Preeclampsia was diagnosed in nine pregnancies, with two cases of early severe form that resulted in intrauterine fetal death. Patients with neuropsychiatric systemic lupus erythematosus had more prematurity and preeclampsia compared to patients without neuropsychiatric disease. However, when concomitant lupus nephritis was excluded, the gestational results of neuropsychiatric systemic lupus erythematosus patients were more favorable. *Lupus* (2017) 26, 537–542.

**Key words:** Neuropsychiatric systemic lupus erythematosus; central nervous system lupus; preeclampsia; preterm birth; pregnancy

### **Introduction**

The risk of obstetric complications in systemic lupus erythematosus (SLE) patients is significant, with higher rates of abortion, intrauterine fetal death, preeclampsia, fetal growth restriction and preterm birth.<sup>1</sup> Pregnancy, in turn, may increase the frequency of lupus flares and worsen renal function in the short and long term and may lead to end-stage renal disease.<sup>2</sup>

Neuropsychiatric (NP) SLE has variable prevalence, ranging from 9.5 to 95%, depending on the geographic and ethnic characteristics, as well as the diagnostic criteria considered.<sup>3</sup> NPSLE manifestations are associated with worse prognosis in SLE, including multiple organs disease activity and early death. Up to 13% of deaths in SLE

patients are attributed to central nervous system (CNS) involvement, as well as a major cause of morbidity.<sup>4–10</sup> However, there are few studies in the literature evaluating perinatal outcomes in patients with NPSLE. The present study analyzed maternal and fetal outcomes of pregnancies of NPSLE patients followed in a reference unit.

### **Patients and methods**

This is a retrospective cohort study, based on the review of medical records of patients followed at Hospital Universitário Pedro Ernesto at the State University of Rio de Janeiro, between 2011 and 2015. All patients were diagnosed with SLE according to American College of Rheumatology criteria.<sup>11</sup> Evaluated clinical outcomes were disease activity at the time of conception, activity or reactivation of lupus during pregnancy and puerperium and association with comorbidities, such as anti-phospholipid syndrome (APS) and chronic hypertension. Disease manifestations were analyzed

Correspondence to: GR de Jesus, Departamento de Obstetrícia, Hospital Universitário Pedro Ernesto, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Avenida Professor Manoel de Abreu, 500, 1 andar, 20550-170, Rio de Janeiro, RJ, Brazil.  
Email: guilhermedejesus@gmail.com

according to the organ or system involved, separated into cutaneous, articular, serositis, renal, hematological and CNS.

The obstetric outcomes evaluated were abortion, fetal death, premature rupture of membranes, preeclampsia, intrauterine growth restriction (IUGR) and prematurity. Immediate neonatal outcomes, such as neonatal intensive care unit (NICU) admission, complications of prematurity and occurrence of neonatal lupus were also analyzed.

## Results

Of the 135 single pregnancies followed in the study period, history and/or active NPSLE were

identified in 26 (21 patients). The mean maternal age was 28 years, with an average disease duration of 9.6 years. Table 1 describes the characteristics of the study patients.

Of the 21 studied patients, 17 had history of cutaneous manifestations (80%), including one with discoid lupus, 17 presented articular manifestations (80%), 14 had lupus nephritis (66%), 13 had hematological manifestations (61%) and 10 had serositis (47%). Six patients had detectable circulating anti-Ro/SSA (28%) and none had anti-La/SSB.

Three patients had APS (14%), all three with positive lupus anticoagulant. Of these, all had previous thrombotic events (deep vein thrombosis and stroke) and two had previous fetal deaths. Two other patients had isolated circulating antiphospholipid antibodies (aPL), without APS. Four pregnant

**Table 1** Characteristics of studied patients, including general and neuropsychiatric SLE manifestations

Patient #	Maternal age (year)	Duration of SLE (year)	Neuropsychiatric manifestations	Other SLE manifestations	Comorbidities
1 <sup>a</sup>	24 26 28	4 6 8	Depression, psychosis	Serositis, renal	Chronic hypertension, renal failure
2	18	8	Headache, chorea, psychosis, hemiparesis	Cutaneous, arthritis, serositis, hematological	—
3	24	8	Transverse myelitis, seizures, neurogenic bladder	Cutaneous, arthritis	Recurrent UTI
4	31	14	Tetraparesis with altered level of consciousness	Cutaneous, arthritis	—
5	31	17	Peripheral neuritis, headache	Cutaneous, arthritis, serositis, hematological	aPL + (aCL)
6	21	6	Depression, psychosis	Cutaneous, arthritis	Recurrent UTI
7 <sup>a</sup>	32 33	10 11	Ischemic stroke, seizures	Cutaneous, arthritis, serositis, renal	APS
8	40	8	Depression, psychosis	Cutaneous, arthritis	Chronic hypertension
9 <sup>a</sup>	27 28	15 16	Seizures, psychosis, amnesia	Cutaneous, arthritis, serositis, renal, hematological	—
10	28	11	Seizures	Cutaneous, arthritis, renal, hematological	—
11	24	3	Seizures, depression	Cutaneous, arthritis, serositis, renal, hematological	aPL + (LA)
12	20	6	Seizures	Cutaneous, arthritis, serositis, renal, hematological	—
13 <sup>a</sup>	20 29	0 9	Ischemic stroke	Cutaneous, serositis, renal, hematological	APS
14	31	2	Ischemic stroke	Arthritis	—
15	33	13	Ischemic stroke	Cutaneous, arthritis, renal, hematological	Chronic hypertension
16	38	25	Depression, apathy	Cutaneous, arthritis, renal	Chronic hypertension
17	31	14	Seizures, depression	Cutaneous, arthritis, serositis, renal, hematological	APS
18	31	17	Seizures	Cutaneous, arthritis, serositis, renal, hematological	—
19	32	3	Depression, psychosis	Cutaneous, arthritis, renal, hematological	Hypothyroidism
20	23	10	Ischemic stroke, headache	Cutaneous, arthritis, renal, hematological	HIV positive (without AIDS manifestations)
21	27	8	Seizures, headache	Cutaneous, arthritis, serositis, renal, hematological	—

<sup>a</sup>Patients with more than one pregnancy during the study period.

SLE: systemic lupus erythematosus; LA: lupus anticoagulant; aCL: anticardiolipin; UTI: urinary tract infection; APS: antiphospholipid syndrome; aPL: antiphospholipid antibody.



women had chronic hypertension (19%), including one with chronic renal failure on hemodialysis.

#### Disease activity

Activity of SLE at conception, during gestation and in puerperium were documented according to the physician's overall assessment at these times, including clinical and laboratorial analyses. In eleven pregnancies, the disease was considered active at conception (42%), three with NP manifestation (11%). However, the neurological activity remained during gestation in only one patient, in the form of chorea, characteristically related to the inadvertent suspension of medications.

Of those with active SLE at conception, seven remained active during gestation and puerperium, with unfavorable fetal outcome in six cases (two intrauterine fetal deaths and four preterm deliveries, including two small for gestational age [SGA] infants). Only one patient was in remission at conception and had a SLE flare during pregnancy, but it was not related to NP manifestations (cutaneous/serositis). Similarly, eight pregnancies presented SLE activity in the puerperium (30%), but none NP. Table 2 lists those who presented disease activity at conception, gestation or puerperium and their gestational outcome.

#### Intrauterine fetal death

Of the 26 pregnancies, intrauterine fetal death occurred in six (23%), three before 22 weeks (15, 16 and 18 weeks) and three at 22 weeks or more (23,

27 and 30 weeks). The patients with fetal death at 16 and 18 weeks had active renal disease during conception that persisted during pregnancy. Two patients with stillbirths after 22 weeks had severe early preeclampsia (23 and 27 weeks) and the third stillborn had severe IUGR at 30 weeks in a patient with associated APS.

#### Intrauterine growth restriction/small for gestational age newborns

Of the 23 newborns with gestational age over 22 weeks, six were SGA (26%); three born prematurely and two stillborn. Ultrasonographic findings of IUGR, oligohydramnios and/or altered fetal Doppler-velocimetry were observed in five of six fetuses, representing an antenatal detection rate of 83%. The cohort's mean birth weight was 2443 g (394–3605 g), with 78% of newborns weighing more than 2000 g. In the group of SGA newborns, the mean birth weight was 1462 g (394–2445 g).

#### Prematurity – delivery between 22 and 36 weeks and six days

Mean gestational age at delivery was 35.6 weeks (23–40 weeks), with 12 births over 37 weeks (52%), seven between 32 and 36 weeks and six days (30%), and four deliveries <32 weeks (17%). Considering only the live births, the frequency of prematurity was 40% (eight in 20 live births). The SGA infants and patients with preeclampsia had mean gestational age at delivery of 32.5 weeks (23–38) and 33.6 weeks (23–40), respectively.

**Table 2** Relation of patients who had active SLE at conception, during pregnancy and during puerperium, with sites of activity and outcome of gestation

Patients	SLE activity at conception	during pregnancy	during puerperium	Gestational outcome
1 <sup>a</sup>	Neurological, renal	Renal	Renal	Fetal death at 16 weeks
1 <sup>b</sup>	Renal	Renal	Renal	Preterm birth at 35 weeks, NICU
1 <sup>c</sup>	Renal	Renal	Renal	Preterm birth at 34 weeks
2	Neurological, serositis	Neurological, serositis	—	Term delivery, uneventful
5	—	Serositis, arthritis	—	Preterm birth at 36 weeks, NICU
6	Serositis	—	Cutaneous, arthritis	Term delivery, uneventful
7 <sup>a</sup>	Serositis, arthritis	Serositis, renal	—	Fetal death at 30 weeks, SGA
7 <sup>b</sup>	Arthritis	Renal	Renal	Preterm birth at 34 weeks, NICU, SGA
9 <sup>b</sup>	—	—	Serositis	Fetal death at 27 weeks, preeclampsia
13 <sup>a</sup>	Neurological, arthritis, renal	Renal, arthritis	—	Fetal death at 18 weeks
15	Renal	Renal	Renal	Term delivery, uneventful
19	Cutaneous	Cutaneous, arthritis, renal	Cutaneous	Preterm birth at 34 weeks, NICU, SGA
21	Renal	Renal	Renal	Fetal death at 23 weeks, preeclampsia, SGA

<sup>a</sup>First pregnancy.

<sup>b</sup>Second pregnancy.

SLE: systemic lupus erythematosus; NICU: neonatal intensive care unit admission; SGA: small for gestational age infant.

### Preeclampsia

Nine pregnancies had preeclampsia (39%). The onset of early severe form, below 32 weeks, was observed in two patients, both evolving with intra-uterine fetal death. The mean birth weight of newborns in preeclampsia patients was 1889 g (394–3205 g), with four SGA newborns. There were no cases of eclampsia, placental abruption or HELLP syndrome in this group.

### Neonatal outcome

Of the 26 pregnancies studied, 20 resulted in live births (76%). Among them, 14 were healthy and discharged in 24 to 72 hours (70%). As previously described, three were stillborns and there was no neonatal death.

Six newborns were admitted to NICU, three classified as SGA at birth. The main causes of NICU admission were prematurity, low birth weight and respiratory distress. No newborn had early complications of prematurity (cardiorespiratory disorders, retinopathy, necrotizing enterocolitis, cerebral hemorrhage) and/or secondary to NICU (neonatal infection, severe respiratory disorder, renal insufficiency).

No newborn had a diagnosis of neonatal lupus among six pregnant women with positive anti-Ro/SSA, although one of the babies had a 48-hour skin rash with no other signs or symptoms that suggested neonatal lupus.

### Obstetric outcomes in NPSLE without lupus nephritis

Considering the seven patients with NPSLE without lupus nephritis, five had term deliveries, including one patient with mild preeclampsia, and the two preterm births occurred at 36 weeks due to

premature rupture of membranes. Only one newborn was SGA and there was no NICU admission in this group.

### Comparison of adverse events between patients with NP and non-NP disease

Table 3 compares the frequency of SLE activity and adverse obstetric events between patients with NPSLE and patients without those manifestations, excluding those who had abortions. Patients with NPSLE had more prematurity and preeclampsia, with also a trend for more disease activity during pregnancy and SGA infants.

### Discussion

Despite literature reports on maternal–fetal complications of pregnancies in SLE patients, especially with renal manifestations, there are few publications addressing NPSLE in pregnancy. These are included in cohorts or retrospective analysis, but NPSLE gestational results are infrequently studied separately.

Some reports illustrate the potential severity of NPSLE in pregnancy, like the occurrence of transient myelitis with progression to paraplegia and systemic vasculitis with cerebral necrosis, resulting in maternal death.<sup>12,13</sup> Another case report described a patient with an uneventful pregnancy, with term cesarean section for active genital herpes, who presented with chorea three days postpartum.<sup>14</sup>

El-Sayed and colleagues analyzed five NPSLE pregnancies, with three developing neurological activity during pregnancy. In the first case, there were frequent episodes of seizure and headache, with cognitive deficit, disorientation and memory

**Table 3** Frequency of SLE-related and adverse obstetric events between patients with NP manifestations of SLE and patients without NPSLE, excluding abortions

At conception	NPSLE (23 pregnancies)	Non-NP manifestations (109 pregnancies)	p value (CI 95%) <sup>a</sup>
SLE activity during pregnancy	9 (39%)	25 (22%)	0.08
Prematurity	11 (48%)	30 (27%)	<b>0.01</b>
Small for gestational age infant	6 (26%)	27 (24%)	0.87
Preeclampsia	9 (39%)	17 (15%)	<b>0.01</b>
Stillbirth	3 (13%)	4 (3%)	0.10
Gestational age at delivery in weeks (mean ± SD)	35.6 ± 4.3	37.0 ± 3.5	0.09
Birth weight in grams (mean)	2443.4 ± 915	2703.5 ± 805	0.17

<sup>a</sup> Chi squared, Fisher's exact test and Student's t test when applicable.

SLE: systemic lupus erythematosus; NP: neuropsychiatric; NPSLE: neuropsychiatric systemic lupus erythematosus.

and speech alterations within a year. The gestation occurred without other maternal complications but oligohydramnios was detected at 39 weeks. The second case presented seizures during pregnancy and puerperium, preeclampsia and signs of chronic fetal distress, which resulted in premature delivery. The last patient had chorea and altered mental status from 11 weeks, with posterior severe preeclampsia and fetal growth restriction that required delivery at 26 weeks. The infant died at 71 days of life.<sup>15</sup>

In our cohort, those with NPSLE had a disease activity rate of 42% during pregnancy, higher than described by Smyth et al. (25.6%),<sup>2</sup> but lower than reported by Borella et al. (57%).<sup>16</sup> Results show disagreement in the literature, with some studies evidencing an increased risk of SLE activity during pregnancy and puerperium, while others report a similar risk of reactivation compared to non-pregnant SLE patients.<sup>17</sup> This can be explained by the disease heterogeneity, limited number of patients involved, lack of homogeneous criteria to define disease activity and different treatments used during pregnancy.<sup>1</sup>

Most of the disease activity reported was related to lupus nephritis, which is directly related to adverse obstetric outcomes.<sup>2</sup> Despite the small number of patients, the analysis of gestational results of patients with NPSLE without renal disease in our cohort suggests a favorable outcome overall, without significant morbidity for the mother or the child.

Two patients with NP manifestations during conception had no neurological symptoms during pregnancy, but remained with renal flare and had fetal loss at less than 20 weeks. The third case with NPSLE at conception, although chorea remained during pregnancy, had a favorable outcome with a term healthy newborn. This patient had poor treatment adherence, so chorea was rapidly controlled after medication adjustment.

Considering the clinical characteristics of the study population, we found a frequent association of NPSLE and articular manifestation (arthritis/arthralgia) in our cohort, present in 80% of the patients (17 cases). The available data on this issue are conflicting and old, with some publications suggesting a negative association between neurological and joint manifestations,<sup>10,18</sup> some others suggesting a positive association,<sup>19</sup> and others not.<sup>20</sup>

Among cutaneous manifestations, only one of the 21 included patients had discoid lesions. Such a finding may represent a milder course of SLE and could be a protective factor for NPSLE. Different

pathophysiological mechanisms, such as small-vessel non-inflammatory proliferative vasculopathy in NP disease instead of the perivascular inflammatory infiltrate that is found in cutaneous lesions, may explain this negative correlation.<sup>10</sup>

Studies with non-pregnant patients have found an association of NPSLE with APS, mainly arterial thrombotic events.<sup>10,20</sup> Karassa and colleagues found a 44% association between APS and NP manifestations in non-pregnant women. In our study, we did not find such significant association, with only three patients presenting an association of NPSLE with APS.<sup>10</sup> The same authors described anti-Ro/SSA positivity in 38% of the non-pregnant population, as well as an association between anti-Ro/SSA and NP manifestations.

About 20% of pregnancies in patients with lupus end in first trimester abortion or intrauterine fetal death in the second and third trimesters.<sup>21</sup> In this study, we found 23% of gestational losses (six cases): two of the three abortions were associated with severe renal disease at conception and pregnancy, two stillbirths occurred with early preeclampsia and IUGR and the third stillbirth had severe IUGR. Disease activity, specially renal flares, and/or other placenta-mediated obstetric complications (preeclampsia, IUGR) were clearly related to fetal losses.

IUGR in lupus is observed in up to 30% of pregnancies,<sup>2,21,22</sup> similar to our finding of 26%. This justifies screening for IUGR in all SLE patients after 26 weeks of pregnancy.<sup>1</sup> IUGR suspicion should be confirmed with appropriate birth weight curves after delivery, which will denote a SGA infant. The 23% rate of SGA newborns in our study is in agreement with the literature for SLE patients.

The preeclampsia incidence in this study was 39%, somewhat higher than the previously described rates of 14 to 30% in SLE.<sup>4,6,21</sup> As mentioned earlier, the high prevalence of lupus nephritis in this group may have influenced these results. Most of the cases (seven of nine) occurred at 34 or more weeks and, although three newborns required NICU admission, all had good outcomes, with Apgar's scores of  $\geq 7$  within five minutes of birth and no apparent morbidity after discharge. Both cases of preeclampsia with very early presentation (23 and 27 weeks) also had severe renal flare and intrauterine fetal death. These data underscore the necessity of high-risk pregnancy center prenatal care for those patients, as hypertensive disorders are the primary cause of maternal death in Latin America and still a serious public health problem in Brazil.<sup>23</sup>

In the same fashion, prematurity plays a significant role in neonatal morbimortality in SLE pregnancies. The prognosis of preterm infants is influenced by gestational age and birth weight and, although 40% of the live births in our analysis were premature, only two cases occurred before 32 weeks. Deliveries before this cut-off, classified as extreme prematurity, confer a higher risk of neurological sequelae, with cerebral palsy rates reaching 12%.<sup>24</sup> Despite a NICU admission rate of 30% of live births, all but one related to prematurity, no significant morbidity was observed in these concepts.

We did not find newborns with confirmed diagnosis of neonatal lupus despite six pregnant women having anti-R<sub>o</sub>/SSA, probably because it is a rare complication.<sup>25</sup>

In conclusion, this analysis of a cohort of pregnant SLE patients suggests that NP manifestations during pregnancy are infrequent and not directly related to adverse obstetrical events. The renal disease overlap seems to confer a greater risk to pregnancy outcomes. Further studies, with larger numbers of patients, are needed to better evaluate the behavior of NPSLE patients during pregnancy and optimize treatment.

#### Declaration of conflicting interests

The author(s) declared no potential conflicts of interest with respect to the research, authorship, and/or publication of this article.

#### Funding

The author(s) received no financial support for the research, authorship, and/or publication of this article.

#### References

- De Jesus GR, Mendoza-Pinto C, de Jesus NR, et al. Understanding and managing pregnancy in patients with lupus. *Autoimmune Dis* 2015; 2015: 943490.
- Smyth A, Oliveira GHM, Lahr BD, Bailey KR, Norby SM, Garovic VD. A Systematic Review and Meta-Analysis of Pregnancy Outcomes in Patients with Systemic Lupus Erythematosus and Lupus Nephritis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5: 2060–2068.
- Hajighaemi F, Eternadifar M, Bonakdar ZS. Neuropsychiatric manifestations in patients with systemic lupus erythematosus: a study from Iran. *Adv Biomed Res* 2016; 5: 43.
- Gimovsky ML, Montoro M. Systemic lupus erythematosus and other connective tissue diseases in pregnancy. *Clin Obstet Gynecol* 1991; 34: 35–50.
- Abel T, Gladman DD, Urowitz MB. Neuropsychiatric lupus. *J Rheumatol* 1980; 7: 325–333.
- Buchbinder R, Littlejohn GO, Hall S. Neuropsychiatric manifestations of systemic lupus erythematosus. *Aust N Z J Med* 1988; 679–684.
- Estes D, Larson DL. Systemic lupus erythematosus and pregnancy. *Clin Obstet Gynecol* 1965; 8: 307–321.
- Lee P, Urowitz MB, Bookman AA, et al. Systemic lupus erythematosus. A review of 110 cases with reference to nephritis, the nervous system, infections, aseptic necrosis, and prognosis. *Q J Med* 1977; 181: 1–32.
- Feng PH, Cheah PS, Lee YK. Mortality in systemic lupus erythematosus: a 10-year review. *Br Med J* 1973; 4: 772–774.
- Karassa FB, Joannidis JPA, Toulomi G, Boki KA, Moutsopoulos HM. Risk factors for central nervous system involvement in systemic lupus erythematosus. *Q J Med* 2000; 93: 169–174.
- Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1997; 40: 1725.
- Inslicht DV, Stein AB, Pomerantz F, Ragnarsson KT. Three women with lupus transverse myelitis: case reports and differential diagnosis. *Arch Phys Med Rehabil* 1998; 79: 456–459.
- Suzuki Y, Kitagawa Y, Matsuoka Y, Fukuda J, Mizushima Y. Severe cerebral and systemic necrotizing vasculitis developing during pregnancy in a case of systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1990; 17: 1408–1411.
- Wolf RE, Mc Beath JG. Chorea gravidarum in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1985; 12: 992–993.
- El-Sayed YY, Lu EJ, Genovese MC, Lambert RE, Chitkara U, Druzin ML. Central nervous system lupus and pregnancy: 11-year experience at a single center. *J Matern-Fetal Neonat Med* 2002; 12: 99–103.
- Bordella E, Lojaccono M, Gatto M, et al. Predictors of maternal and fetal complications in SLE patients: a prospective study. *Immunol Res* 2014; 60: 170–176.
- Doria A, Tincani A, Lockshin M. Challenges of lupus pregnancies. *Rheumatology (Oxford, U K)* 2008; 47: iii9–iii12.
- Vlachoyiannopoulos PG, Karassa FB, Karakostas KX, Drosos AA, Moutsopoulos HM. Systemic lupus erythematosus in Greece. Clinical features, evolution and outcome: a descriptive analysis of 292 patients. *Lupus* 1993; 2: 303–312.
- West SG, Emlen W, Werner MH, Kotzin BL. Neuropsychiatric lupus erythematosus: a 10-year prospective study on the value of diagnostic tests. *Am J Med* 1995; 99: 153–163.
- Toubi E, Khamashta MA, Panarra A, Hughes GRV. Association of antiphospholipid antibodies with central nervous system disease in systemic lupus erythematosus. *Am J Med* 1995; 99: 397–401.
- Lateef A, Petri M. Managing lupus patients during pregnancy. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2013; 27: 435–447.
- Soh MC, Dib F, Nelson-Piercy C, Westgren M, McCowan L, Pasupathy D. Maternal-placental syndrome and future risk of accelerated cardiovascular events in Parous Swedish women with systemic lupus erythematosus - a population-based retrospective cohort study with time-to-event analysis. *Rheumatology (Oxford, U K)* 2016; 55: 1235–1242.
- Barbosa IR, Silva WB, Cerqueira GS, Novo NF, Almeida FA, Novo JL. Maternal and fetal outcome in women with hypertensive disorders of pregnancy: the impact of prenatal care. *Ther Adv Cardiovasc Dis* 2015; 9: 140–146.
- Baschat AA. Neurodevelopment after fetal growth restriction. *Fetal Diagn Ther* 2014; 36: 136–142.
- Burch JM, Lee LA, Weston WL. Neonatal lupus erythematosus. *Dermatol Nurs* 2002; 14: 157–160.

**ANEXO A - ESCORE SLEPDAI (SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS PREGNANCY DISEASE ACTIVITY INDEX)**

<u>Descrição</u>	<u>Definição</u>	<u>Pontos</u>
Convulsão	Início recente. Excluir infecção metabólica ou causas devido ao medicamento. Excluir eclampsia.	8
Psicose	Capacidade alterada para função em atividade normal devido a distúrbio severo na percepção da realidade. Inclui alucinação, incoerência, perda marcante de associações, empobrecimento do conteúdo do pensamento, pensamento ilógico marcante, comportamento bizarro, desorganizado ou catatônico. Excluir uremia e causas devido ao medicamento.	8
Síndrome cerebral orgânica	Função mental alterada com orientação prejudicada, memória ou outra função intelectual com início rápido e características clínicas instáveis. Inclui estado alterado da consciência com redução da capacidade de foco e incapacidade de manter a atenção no ambiente mais pelo menos 2 dos seguintes: distúrbio de percepção, fala incoerente, insônia ou sonolência durante o dia ou aumento ou diminuição da atividade psicomotora. Excluir causas devido ao medicamento, infecção ou metabólicas.	8
Distúrbio visual	Alterações retinianas de LES . Incluir corpos citóides, hemorragia retiniana, exsudato seroso ou hemorragia na coróide, ou neurite óptica. Excluir causas devido ao medicamento, infecção ou hipertensão.	8
Distúrbio dos nervos cranianos	Novo começo de neuropatia motora ou sensorial comprometendo nervos cranianos. Excluir paralisia de Bell.	8
Dor de cabeça lúpica	Dor de cabeça severa persistente; pode ser enxaqueca, mas não deve ser responsiva à analgesia narcótica. Excluir pré-eclâmpsia.	8
Acidente vascular cerebral (AVC)	Novo início de acidente(s) vascular(es) cerebral(is). Excluir arteriosclerose. Excluir eclampsia.	8
Vasculite	Ulceração, gangrena, nódulos moles dos dedos, infarto periungueal, hemorragia <i>splinter</i> , ou biópsia ou arteriografia	8

	de vasculite. Não considerar eritema palmar.	
Artrite	Mais de 2 articulações com dor e sinais de inflamação (isto é, sensibilidade, inchaço e efusão). Não considerar derrame nos joelhos	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. Excluir cistite ou cilindros hemáticos vaginais originados de patologias placentárias.	4
Proteinúria	> 0,5 g por 24 horas. Novo início ou aumento recente de mais que 0,5 g por 24 horas. Excluir pré-eclâmpsia.	4
Piúria	> 5 leucócitos por campo. Excluir infecção.	4
Nova erupção	Novo início ou recorrência de erupção do tipo inflamatório. Não considerar cloasma.	2
Alopecia	Novo início ou recorrência de perda anormal de cabelo difusa ou em placa. Não considerar alopecia puerperal.	2
Úlceras na mucosa	Novo início ou recorrência de ulcerações nasais ou orais.	2
Pleurisia	Dor torácica pleurítica com atrito pleural ou efusão ou espessamento pleural. Hiperventilação pode ser secundário a progesterona, dispneia secundária ao aumento do útero	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. Aceitar queda de 25%	2
Ligação ao DNA aumentada	ligação > 25 % pelo ensaio de Farr ou acima da faixa normal para exame de laboratório.	2
Febre	> 38 °C. Excluir causas infecciosas.	1
Trombocitopenia	< 100 000 plaquetas por mm <sup>3</sup> Excluir pré-eclâmpsia, HELLP, trombocitopenia gestacional.	1
Leucopenia	< 3000 leucócitos por mm <sup>3</sup> . Excluir causas devido ao medicamento. Considerar <1000 linfócitos por mm <sup>3</sup>	1

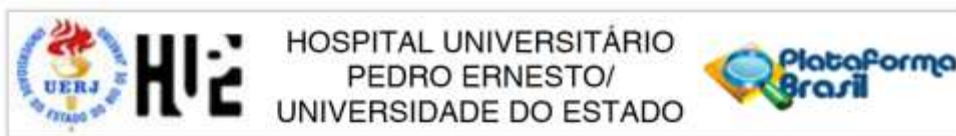
**ANEXO B – ÍNDICE DE DANO PERMANENTE DO SYSTEMIC LUPUS  
COLLABORATING CLINICS/ AMERICAN COLLEGE OF RHEUMATOLOGY  
(SLICC/ACR-SDI) (continua)**

	Escore	Paciente	Data
Ocular: Catarata	1		
Mudança na retina ou atrofia óptica	1		
Neuropsiquiátrico: Déficit cognitivo*	1		
Convulsões tratadas por 6m	1		
AVC (score 2>1)	1 (2)		
Neuropatia craniana ou periférica (exceto óptica)	1		
Mielite transversa	1		
Renal: TFG medida ou estimada < 50%	1		
Proteinúria > 3,5 g/24horas	1		
OU			
Doença renal terminal (aguardando diálise ou transplante)	3		
Pulmonar: Hipertensão pulmonar (HVD ou P2 > A2 )	1		
Fibrose pulmonar (exame físico ou radiográfico)	1		
Síndrome dos pulmões encolhidos	1		
Fibrose pleural (radiográfico)	1		
Infarto pulmonar (radiográfico)	1		
Cardiovascular: Angina ou cirurgia de revascularização miocárdica	1		
IAM (score 2 se > 1)	1 (2)		
Cardiomiopatia (disfunção ventricular)	1		
Doença Valvar (sopro sistólico ou sopro diastólico > 3/6)	1		
Pericardite por 6m ou pericardiectomia	1		
Vascular periférico: Claudicação por 6m	1		
Perda pequena de tecido (polpa digital)	1		
Qualquer perda significativa de tecido (dedo)	1 (2)		

ou membro) (score 2 se > 1)			
Trombose venosa com edema, ulceração ou estase venosa	1		
Gastrointestinal: Infarto ou ressecção do intestino abaixo do duodeno, esplênico, hepático ou da vesícula biliar, por qualquer causa ( score 2 se >1 lugar)	1 (2)		
Insuficiência mesentérica	1		
Peritonite crônica	1		
Estreitamento ou qualquer cirurgia do TGI superior	1		
Musculoesquelético: Atrofia ou fraqueza muscular	1		
Artrite deformante ou erosiva ( incluindo deformidades redutíveis, com exceção de necrose avascular )	1		
Osteoporose com fratura ou colapso vertebral (com exceção avascular )	1		
Necrose avascular (score 2 se > 1)	1 (2)		
Osteomielite	1		
Pele: Alopecia crônica cicatricial	1		
Cicatriz extensa ou de panniculom que não seja escalo polpa digital	1		
Ulceração de pele (excluindo trombose) por 6 m	1		
Insuf. Gonadal prematura	1		
<i>Diabetes Mellitus</i> (apesar de tratamento)	1		
Malignidade (excluindo displasia) (score 2 se > 1 lugar)	1 (2)		



## ANEXO C – APROVAÇÃO DO PROJETO NO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA



### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

#### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** Avaliação De Fatores Angiogênicos E Antiangiogênicos Como Método De Diagnóstico Diferencial Entre Pré-Eclâmpsia E Lúpus Eritematoso Sistêmico Com Nefrite

**Pesquisador:** Guilherme Ribeiro Ramires de Jesús

**Área Temática:**

**Versão:** 1

**CAAE:** 50726115.4.0000.5259

**Instituição Proponente:** Hospital Universitário Pedro Ernesto/UERJ

**Patrocinador Principal:** CERPE CENTRO DE ESTUDOS EM REUMATOLOGIA PEDRO ERNESTO  
FUN CARLOS CHAGAS F. DE AMPARO A PESQUISA DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO - FAPERJ

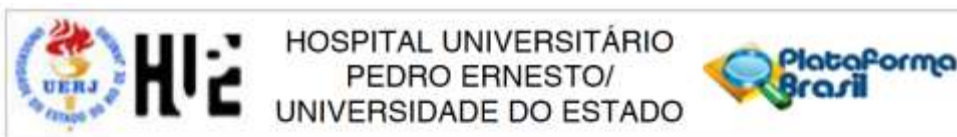
#### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 1.319.997

#### Apresentação do Projeto:

O lúpus eritematoso sistêmico (LES) é uma doença autoimune cuja fisiopatologia envolve mecanismos imunológicos, incluindo distúrbios nos processos de morte celular e nos mecanismos de eliminação de autoantígenos e de tolerância, acompanhados da formação de autoanticorpos patogênicos. Ele acomete principalmente mulheres jovens e a gestação nestas pacientes apresenta significativa morbimortalidade. Os achados clínicos e laboratoriais na nefrite lúpica são semelhantes àqueles encontrados em pacientes com pré-eclâmpsia (PE), especificamente hipertensão arterial, proteinúria e edema. Foi proposto o uso de fatores angiogênicos, como o fator de crescimento vascular endotelial (VEGF) e o fator de crescimento placentário (PlGF), e antiangiogênicos, como o receptor Fms-like tirosina quinase 1 solúvel (sFlt-1), para o diagnóstico diferencial entre estas duas condições, no entanto não existem dados na literatura sobre os valores séricos destas citocinas em gestantes com LES. Este estudo de

**Endereço:** Avenida 28 de Setembro 77 - Térreo  
**Bairro:** Vila Isabel **CEP:** 20.551-030  
**UF:** RJ **Município:** RIO DE JANEIRO  
**Telefone:** (21)2868-8253 **Fax:** (21)2264-0853 **E-mail:** cep-hupe@uerj.br



Continuação do Parecer: 1.319.987

caráter transversal foi desenhado para avaliar se existe diferença entre os níveis séricos de VEGF, PIGF e sFlt-1 em gestantes com lúpus eritematoso sistêmico com e sem atividade sistêmica da doença que estão em acompanhamento regular no pré-natal de doenças reumatológicas do Hospital Universitário Pedro Ernesto. Os valores séricos destas citocinas em gestantes com LES serão comparados com os valores encontrados em gestantes sem doença autoimune com pré-eclâmpsia e sem pré-eclâmpsia, avaliando se há diferença entre os resultados. Outra parte do estudo consiste em avaliar se há diferença entre os resultados encontrados em pacientes com LES gestantes e não gestantes. Os resultados gestacionais das pacientes com lúpus serão analisados para identificar a frequência de eventos gestacionais adversos.

#### **Objetivo da Pesquisa:**

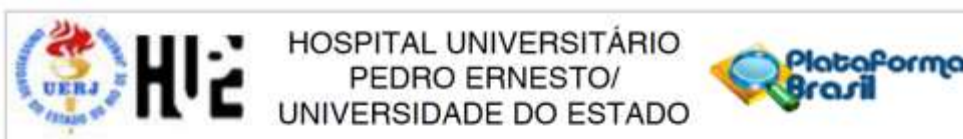
##### **Objetivo Primário:**

Avaliar se existe diferença entre os níveis séricos de VEGF, PIGF e sFlt-1 em gestantes com lúpus eritematoso sistêmico com e sem atividade sistêmica da doença e em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico com pré-eclâmpsia.

##### **Objetivo Secundário:**

Avaliar se existe diferença entre os valores séricos de VEGF, PIGF e sFlt-1 em gestantes com lúpus eritematoso sistêmico em comparação com os níveis séricos dessas citocinas em gestantes sem doença autoimune com e sem pré-eclâmpsia. Avaliar se existe diferença entre os valores séricos de VEGF, PIGF e sFlt-1 em gestantes com lúpus eritematoso sistêmico em comparação com os níveis séricos dessas citocinas em pacientes não gestantes com lúpus eritematoso sistêmico. Avaliar se existe diferença entre os valores séricos de VEGF, PIGF e sFlt-1 em gestantes com lúpus eritematoso sistêmico em comparação com os níveis séricos dessas citocinas em gestantes sem doença autoimune com e sem pré-eclâmpsia. Avaliar o resultado gestacional das gestantes com lúpus eritematoso sistêmico em acompanhamento no Hospital Universitário Pedro Ernesto. Avaliar o resultado histopatológico das placentas em gestantes com lúpus eritematoso sistêmico em acompanhamento no Hospital

**Endereço:** Avenida 28 de Setembro 77 - Térreo  
**Bairro:** Vila Isabel **CEP:** 20.551-030  
**UF:** RJ **Município:** RIO DE JANEIRO  
**Telefone:** (21)2868-8253 **Fax:** (21)2264-0853 **E-mail:** cep-hupe@uerj.br



Continuação do Parecer: 1.319.997

Universitário Pedro Ernesto.

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

**Riscos**

Os únicos riscos envolvidos com o projeto estão na coleta de sangue venoso para análise dos fatores VEGF, PlGF e sFlt-1, que pode resultar em hematoma e dor. Todos os outros dados utilizados no estudo serão provenientes de exame físico, exames laboratoriais e análise histopatológica da placenta feitos de rotina no acompanhamento pré-natal de gestantes de alto risco do Hospital Universitário Pedro Ernesto ("standard of care"), coletados a partir da revisão do prontuário.

**Benefícios:**

Este estudo poderá criar uma nova ferramenta no acompanhamento de gestantes com lúpus eritematoso sistêmico, permitindo um melhor diagnóstico e conseqüentemente melhor tratamento destas pacientes.

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

Pesquisa com potencial impacto na prática clínica. Foram avaliadas as informações contidas na Plataforma Brasil e as mesmas se encontram dentro das normas vigentes e sem riscos eminentes ao participante de pesquisa envolvido.

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

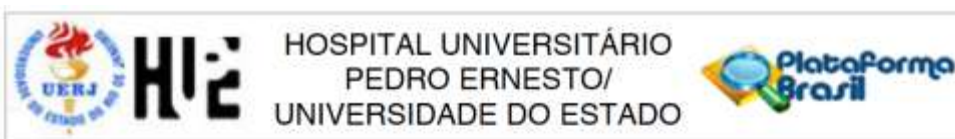
Em conformidade. Foram analisadas as documentações e as mesmas se encontram dentro das normas.

**Recomendações:**

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

O trabalho pode ser realizado da fora como está apresentado. Diante do exposto e à luz da Resolução CNS nº466/2012, o projeto pode ser enquadrado na categoria – APROVADO. Para ter acesso ao PARECER CONSUBSTANCIADO: Clicar na "LUPA" (DETALHAR) - Ir em "DOCUMENTOS DO PROJETO DE PESQUISA", clicar na opção da ramificação (pequeno triângulo no entrocamento do organograma) de pastas chamada – "Apreciação", e depois na Pasta chamada "Pareceres", o Parecer estará nesse local.

Endereço: Avenida 28 de Setembro 77 - Térreo  
 Bairro: Vila Isabel CEP: 20.551-030  
 UF: RJ Município: RIO DE JANEIRO  
 Telefone: (21)2868-8253 Fax: (21)2264-0853 E-mail: cep-hupe@uerj.br



Continuação do Parecer: 1.319.997

**Considerações Finais a critério do CEP:**

Tendo em vista a legislação vigente, o CEP recomenda ao Pesquisador: 1. Comunicar toda e qualquer alteração do projeto e termo de consentimento livre e esclarecido. Nestas circunstâncias a inclusão de pacientes deve ser temporariamente interrompida até a resposta do Comitê, após análise das mudanças propostas. 2. Os dados individuais de todas as etapas da pesquisa devem ser mantidos em local seguro por 5 anos para possível auditoria dos órgãos competentes. 3. O Comitê de Ética solicita a V. S<sup>ª</sup>, que encaminhe relatórios parciais e anuais referentes ao andamento da pesquisa ao término da pesquisa encaminhe a esta comissão um sumário dos resultados do projeto.

**Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:**

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BASICAS_DO_PROJETO_530156.pdf	14/10/2015 15:06:25		Aceito
Declaração de Pesquisadores	img006.jpg	14/10/2015 15:06:07	Guilherme Ribeiro Ramires de Jesús	Aceito
Folha de Rosto	FolhaderostoCEP.pdf	29/09/2015 23:40:59	Guilherme Ribeiro Ramires de Jesús	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_Doutorado_19_10_14_Plaintext.docx	22/09/2015 18:07:03	Guilherme Ribeiro Ramires de Jesús	Aceito
Parecer Anterior	Aprovacao_CEP.jpg	22/09/2015 18:06:16	Guilherme Ribeiro Ramires de Jesús	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_final.doc	22/09/2015 18:02:24	Guilherme Ribeiro Ramires de Jesús	Aceito

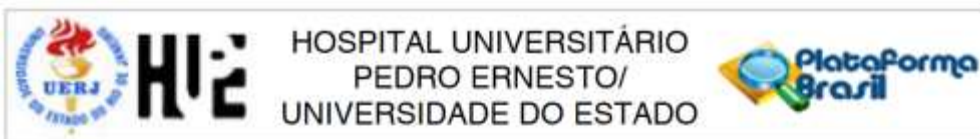
**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

Endereço: Avenida 28 de Setembro 77 - Térreo  
 Bairro: Vila Isabel CEP: 20.551-030  
 UF: RJ Município: RIO DE JANEIRO  
 Telefone: (21)2868-8253 Fax: (21)2264-0853 E-mail: cep-hupe@uerj.br



Continuação do Parecer: 1.319.997

RIO DE JANEIRO, 12 de Novembro de 2015

---

**Assinado por:**  
**DENIZAR VIANNA ARAÚJO**  
**(Coordenador)**

**Endereço:** Avenida 28 de Setembro 77 - Térreo  
**Bairro:** Vila Isabel **CEP:** 20.551-090  
**UF:** RJ **Município:** RIO DE JANEIRO  
**Telefone:** (21)2868-8253 **Fax:** (21)2264-0853 **E-mail:** cep-hupe@uerj.br

## ANEXO D - SOLICITAÇÃO DE DISPENSA DE TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO PARA REVISÃO DE PRONTUÁRIO MÉDICO



UNIVERSIDADE DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO  
HOSPITAL UNIVERSITÁRIO PEDRO ERNESTO  
FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS  
DISCIPLINA DE REUMATOLOGIA

Ao Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Pedro Ernesto

De: Prof. Evandro Mendes Klumb  
Disciplina de Reumatologia

Solicito considerar a dispensa de assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) para o levantamento de dados relativos a um dos objetivos secundários do estudo "AVALIAÇÃO DE FATORES ANGIOGÊNICOS E ANTIANGIOGÊNICOS EM PACIENTES COM LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO", previamente aprovado pelo CEP – HUPE com o número CAAE 0017.0.228.000-11, para os casos nos quais este levantamento de dados incluir apenas e exclusivamente revisão de prontuários médicos por um dos médicos pesquisadores, sem qualquer abordagem direta aos pacientes.

Confirmamos outrossim que em todos os casos nos quais for feito qualquer contato com os pacientes, estes só serão incluídos na pesquisa após a assinatura do referido termo (TCLE).

Atenciosamente,

Rio de Janeiro, 13 de outubro de 2015

Pesquisador Responsável pelo projeto:  
Prof. Dr. Evandro Mendes Klumb (tel: 2868-8216)

**ANEXO E - CURVAS DE REFERÊNCIA DE PESO AO NASCER DO  
INTERGROWTH-21st (continua)**

**Referências internacionais de antropometria para  
prematuros abaixo de 33 semanas**



**Peso ao nascer (kg)  
meninos**

INTERGROWTH-21<sup>st</sup>



Idade gestacional (semanas+dias)	Centis						
	3°	5°	10°	50°	90°	95°	97°
24+0	0.44	0.46	0.50	0.64	0.82	0.88	0.92
24+1	0.45	0.47	0.51	0.65	0.83	0.89	0.93
24+2	0.46	0.48	0.52	0.66	0.85	0.91	0.95
24+3	0.47	0.49	0.53	0.68	0.87	0.93	0.97
24+4	0.48	0.50	0.54	0.69	0.88	0.95	0.99
24+5	0.49	0.51	0.55	0.70	0.90	0.96	1.01
24+6	0.50	0.52	0.56	0.72	0.92	0.98	1.03
25+0	0.51	0.53	0.57	0.73	0.93	1.00	1.05
25+1	0.52	0.54	0.58	0.74	0.95	1.02	1.07
25+2	0.53	0.55	0.59	0.76	0.97	1.04	1.09
25+3	0.54	0.56	0.60	0.77	0.99	1.06	1.11
25+4	0.55	0.57	0.61	0.79	1.01	1.08	1.13
25+5	0.56	0.58	0.63	0.80	1.03	1.10	1.15
25+6	0.57	0.59	0.64	0.82	1.04	1.12	1.17
26+0	0.58	0.60	0.65	0.83	1.06	1.14	1.20
26+1	0.59	0.62	0.66	0.85	1.08	1.16	1.22
26+2	0.60	0.63	0.67	0.86	1.10	1.19	1.24
26+3	0.61	0.64	0.69	0.88	1.13	1.21	1.26
26+4	0.62	0.65	0.70	0.89	1.15	1.23	1.29
26+5	0.63	0.66	0.71	0.91	1.17	1.25	1.31
26+6	0.65	0.68	0.72	0.93	1.19	1.28	1.33
27+0	0.66	0.69	0.74	0.95	1.21	1.30	1.36
27+1	0.67	0.70	0.75	0.96	1.23	1.32	1.38
27+2	0.68	0.71	0.77	0.98	1.26	1.35	1.41
27+3	0.69	0.73	0.78	1.00	1.28	1.37	1.44
27+4	0.71	0.74	0.79	1.02	1.30	1.40	1.46
27+5	0.72	0.75	0.81	1.03	1.33	1.42	1.49
27+6	0.73	0.77	0.82	1.05	1.35	1.45	1.52
28+0	0.75	0.78	0.84	1.07	1.37	1.47	1.54
28+1	0.76	0.79	0.85	1.09	1.40	1.50	1.57
28+2	0.77	0.81	0.87	1.11	1.42	1.53	1.60
28+3	0.79	0.82	0.88	1.13	1.45	1.56	1.63
28+4	0.80	0.84	0.90	1.15	1.48	1.58	1.66

## Referências internacionais de antropometria para prematuros abaixo de 33 semanas



### Peso ao nascer (kg) meninos

INTERGROWTH-21<sup>st</sup>

Idade gestacional (semanas+dias)	Centis						
	3°	5°	10°	50°	90°	95°	97°
28+5	0.82	0.85	0.92	1.17	1.50	1.61	1.69
28+6	0.83	0.87	0.93	1.19	1.53	1.64	1.72
29+0	0.84	0.88	0.95	1.21	1.56	1.67	1.75
29+1	0.86	0.90	0.97	1.24	1.58	1.70	1.78
29+2	0.87	0.92	0.98	1.26	1.61	1.73	1.81
29+3	0.89	0.93	1.00	1.28	1.64	1.76	1.84
29+4	0.91	0.95	1.02	1.30	1.67	1.79	1.87
29+5	0.92	0.96	1.03	1.33	1.70	1.82	1.91
29+6	0.94	0.98	1.05	1.35	1.73	1.85	1.94
30+0	0.95	1.00	1.07	1.37	1.76	1.89	1.97
30+1	0.97	1.02	1.09	1.40	1.79	1.92	2.01
30+2	0.99	1.03	1.11	1.42	1.82	1.95	2.04
30+3	1.00	1.05	1.13	1.45	1.85	1.99	2.08
30+4	1.02	1.07	1.15	1.47	1.88	2.02	2.11
30+5	1.04	1.09	1.17	1.50	1.92	2.05	2.15
30+6	1.06	1.11	1.19	1.52	1.95	2.09	2.19
31+0	1.08	1.13	1.21	1.55	1.98	2.13	2.23
31+1	1.09	1.15	1.23	1.57	2.02	2.16	2.26
31+2	1.11	1.16	1.25	1.60	2.05	2.20	2.30
31+3	1.13	1.18	1.27	1.63	2.09	2.24	2.34
31+4	1.15	1.21	1.29	1.66	2.12	2.28	2.38
31+5	1.17	1.23	1.31	1.68	2.16	2.31	2.42
31+6	1.19	1.25	1.34	1.71	2.19	2.35	2.46
32+0	1.21	1.27	1.36	1.74	2.23	2.39	2.50
32+1	1.23	1.29	1.38	1.77	2.27	2.43	2.55
32+2	1.25	1.31	1.41	1.80	2.31	2.47	2.59
32+3	1.27	1.33	1.43	1.83	2.35	2.52	2.63
32+4	1.29	1.35	1.45	1.86	2.38	2.56	2.68
32+5	1.32	1.38	1.48	1.89	2.42	2.60	2.72
32+6	1.34	1.40	1.50	1.92	2.46	2.64	2.77



## Padrões internacionais de antropometria do recém-nascido



### Peso ao nascer (kg) meninos

INTERGROWTH-21<sup>st</sup>

Idade gestacional (semanas+dias)	Centis						
	3°	5°	10°	50°	90°	95°	97°
33+0	1.18	1.28	1.43	1.95	2.52	2.70	2.82
33+1	1.22	1.32	1.47	1.99	2.56	2.74	2.86
33+2	1.26	1.36	1.51	2.03	2.60	2.77	2.90
33+3	1.30	1.40	1.55	2.07	2.64	2.81	2.93
33+4	1.34	1.44	1.59	2.11	2.67	2.85	2.97
33+5	1.38	1.48	1.63	2.15	2.71	2.89	3.01
33+6	1.42	1.52	1.67	2.18	2.75	2.93	3.05
34+0	1.45	1.55	1.71	2.22	2.79	2.96	3.08
34+1	1.49	1.59	1.74	2.26	2.82	3.00	3.12
34+2	1.53	1.63	1.78	2.29	2.86	3.03	3.15
34+3	1.56	1.66	1.82	2.33	2.89	3.07	3.19
34+4	1.60	1.70	1.85	2.36	2.93	3.10	3.22
34+5	1.63	1.73	1.89	2.40	2.96	3.14	3.26
34+6	1.67	1.77	1.92	2.43	3.00	3.17	3.29
35+0	1.70	1.80	1.95	2.47	3.03	3.20	3.32
35+1	1.74	1.84	1.99	2.50	3.06	3.24	3.36
35+2	1.77	1.87	2.02	2.53	3.09	3.27	3.39
35+3	1.80	1.90	2.05	2.56	3.13	3.30	3.42
35+4	1.83	1.94	2.09	2.60	3.16	3.33	3.45
35+5	1.87	1.97	2.12	2.63	3.19	3.36	3.48
35+6	1.90	2.00	2.15	2.66	3.22	3.39	3.51
36+0	1.93	2.03	2.18	2.69	3.25	3.42	3.54
36+1	1.96	2.06	2.21	2.72	3.28	3.45	3.57
36+2	1.99	2.09	2.24	2.75	3.31	3.48	3.60
36+3	2.02	2.12	2.27	2.78	3.34	3.51	3.63
36+4	2.05	2.15	2.30	2.81	3.37	3.54	3.66
36+5	2.08	2.18	2.33	2.84	3.39	3.57	3.69
36+6	2.11	2.21	2.36	2.86	3.42	3.60	3.72
37+0	2.13	2.24	2.38	2.89	3.45	3.62	3.74
37+1	2.16	2.26	2.41	2.92	3.48	3.65	3.77
37+2	2.19	2.29	2.44	2.95	3.50	3.68	3.80
37+3	2.22	2.32	2.47	2.97	3.53	3.70	3.82
37+4	2.24	2.34	2.49	3.00	3.55	3.73	3.85
37+5	2.27	2.37	2.52	3.02	3.58	3.75	3.87
37+6	2.29	2.39	2.54	3.05	3.61	3.78	3.90

## Padrões internacionais de antropometria do recém-nascido



### Peso ao nascer (kg) meninos

INTERGROWTH-21<sup>st</sup>

Idade gestacional (semanas+dias)	Centis						
	3°	5°	10°	50°	90°	95°	97°
38+0	2.32	2.42	2.57	3.07	3.63	3.80	3.92
38+1	2.34	2.44	2.59	3.10	3.65	3.83	3.95
38+2	2.37	2.47	2.62	3.12	3.68	3.85	3.97
38+3	2.39	2.49	2.64	3.15	3.70	3.87	3.99
38+4	2.42	2.52	2.67	3.17	3.72	3.90	4.02
38+5	2.44	2.54	2.69	3.19	3.75	3.92	4.04
38+6	2.46	2.56	2.71	3.22	3.77	3.94	4.06
39+0	2.49	2.59	2.73	3.24	3.79	3.96	4.08
39+1	2.51	2.61	2.76	3.26	3.81	3.99	4.10
39+2	2.53	2.63	2.78	3.28	3.83	4.01	4.12
39+3	2.55	2.65	2.80	3.30	3.86	4.03	4.15
39+4	2.57	2.67	2.82	3.32	3.88	4.05	4.17
39+5	2.59	2.69	2.84	3.34	3.90	4.07	4.19
39+6	2.61	2.71	2.86	3.36	3.92	4.09	4.21
40+0	2.63	2.73	2.88	3.38	3.94	4.11	4.22
40+1	2.65	2.75	2.90	3.40	3.95	4.13	4.24
40+2	2.67	2.77	2.92	3.42	3.97	4.15	4.26
40+3	2.69	2.79	2.94	3.44	3.99	4.16	4.28
40+4	2.71	2.81	2.96	3.46	4.01	4.18	4.30
40+5	2.73	2.83	2.98	3.48	4.03	4.20	4.32
40+6	2.75	2.85	2.99	3.49	4.04	4.22	4.33
41+0	2.76	2.86	3.01	3.51	4.06	4.23	4.35
41+1	2.78	2.88	3.03	3.53	4.08	4.25	4.37
41+2	2.80	2.90	3.05	3.55	4.09	4.27	4.38
41+3	2.82	2.91	3.06	3.56	4.11	4.28	4.40
41+4	2.83	2.93	3.08	3.58	4.13	4.30	4.42
41+5	2.85	2.95	3.09	3.59	4.14	4.31	4.43
41+6	2.86	2.96	3.11	3.61	4.16	4.33	4.45
42+0	2.88	2.98	3.12	3.62	4.17	4.34	4.46
42+1	2.89	2.99	3.14	3.64	4.19	4.36	4.47
42+2	2.91	3.01	3.15	3.65	4.20	4.37	4.49
42+3	2.92	3.02	3.17	3.67	4.21	4.39	4.50
42+4	2.94	3.04	3.18	3.68	4.23	4.40	4.52
42+5	2.95	3.05	3.20	3.69	4.24	4.41	4.53
42+6	2.96	3.06	3.21	3.71	4.25	4.43	4.54

## Referências internacionais de antropometria para prematuros abaixo de 33 semanas



Peso ao nascer (kg)  
meninas

INTERGROWTH-21<sup>st</sup>



Idade gestacional (semanas+dias)	Centis						
	3°	5°	10°	50°	90°	95°	97°
24+0	0.42	0.44	0.47	0.60	0.77	0.83	0.87
24+1	0.43	0.45	0.48	0.61	0.79	0.84	0.88
24+2	0.44	0.46	0.49	0.63	0.80	0.86	0.90
24+3	0.44	0.46	0.50	0.64	0.82	0.88	0.92
24+4	0.45	0.47	0.51	0.65	0.83	0.89	0.94
24+5	0.46	0.48	0.52	0.66	0.85	0.91	0.95
24+6	0.47	0.49	0.53	0.68	0.87	0.93	0.97
25+0	0.48	0.50	0.54	0.69	0.88	0.95	0.99
25+1	0.49	0.51	0.55	0.70	0.90	0.96	1.01
25+2	0.50	0.52	0.56	0.71	0.92	0.98	1.03
25+3	0.51	0.53	0.57	0.73	0.93	1.00	1.05
25+4	0.52	0.54	0.58	0.74	0.95	1.02	1.07
25+5	0.53	0.55	0.59	0.76	0.97	1.04	1.09
25+6	0.54	0.56	0.60	0.77	0.99	1.06	1.11
26+0	0.55	0.57	0.61	0.78	1.01	1.08	1.13
26+1	0.56	0.58	0.62	0.80	1.02	1.10	1.15
26+2	0.57	0.59	0.64	0.81	1.04	1.12	1.17
26+3	0.58	0.60	0.65	0.83	1.06	1.14	1.19
26+4	0.59	0.62	0.66	0.85	1.08	1.16	1.22
26+5	0.60	0.63	0.67	0.86	1.10	1.18	1.24
26+6	0.61	0.64	0.68	0.88	1.12	1.20	1.26
27+0	0.62	0.65	0.70	0.89	1.14	1.23	1.28
27+1	0.63	0.66	0.71	0.91	1.16	1.25	1.31
27+2	0.64	0.67	0.72	0.93	1.19	1.27	1.33
27+3	0.66	0.69	0.74	0.94	1.21	1.30	1.36
27+4	0.67	0.70	0.75	0.96	1.23	1.32	1.38
27+5	0.68	0.71	0.76	0.98	1.25	1.34	1.41
27+6	0.69	0.72	0.78	1.00	1.27	1.37	1.43
28+0	0.70	0.74	0.79	1.01	1.30	1.39	1.46
28+1	0.72	0.75	0.81	1.03	1.32	1.42	1.48
28+2	0.73	0.76	0.82	1.05	1.34	1.44	1.51
28+3	0.74	0.78	0.83	1.07	1.37	1.47	1.54
28+4	0.76	0.79	0.85	1.09	1.39	1.49	1.56

## Referências internacionais de antropometria para prematuros abaixo de 33 semanas



Peso ao nascer (kg)  
meninas

INTERGROWTH-21<sup>st</sup>



Idade gestacional (semanas+dias)	Centis						
	3°	5°	10°	50°	90°	95°	97°
28+5	0.77	0.81	0.86	1.11	1.42	1.52	1.59
28+6	0.78	0.82	0.88	1.13	1.44	1.55	1.62
29+0	0.80	0.83	0.90	1.15	1.47	1.58	1.65
29+1	0.81	0.85	0.91	1.17	1.50	1.60	1.68
29+2	0.83	0.86	0.93	1.19	1.52	1.63	1.71
29+3	0.84	0.88	0.94	1.21	1.55	1.66	1.74
29+4	0.86	0.90	0.96	1.23	1.58	1.69	1.77
29+5	0.87	0.91	0.98	1.25	1.60	1.72	1.80
29+6	0.89	0.93	0.99	1.27	1.63	1.75	1.83
30+0	0.90	0.94	1.01	1.30	1.66	1.78	1.86
30+1	0.92	0.96	1.03	1.32	1.69	1.81	1.90
30+2	0.93	0.98	1.05	1.34	1.72	1.84	1.93
30+3	0.95	0.99	1.07	1.36	1.75	1.88	1.96
30+4	0.97	1.01	1.08	1.39	1.78	1.91	2.00
30+5	0.98	1.03	1.10	1.41	1.81	1.94	2.03
30+6	1.00	1.05	1.12	1.44	1.84	1.97	2.07
31+0	1.02	1.06	1.14	1.46	1.87	2.01	2.10
31+1	1.03	1.08	1.16	1.49	1.90	2.04	2.14
31+2	1.05	1.10	1.18	1.51	1.94	2.08	2.17
31+3	1.07	1.12	1.20	1.54	1.97	2.11	2.21
31+4	1.09	1.14	1.22	1.56	2.00	2.15	2.25
31+5	1.11	1.16	1.24	1.59	2.04	2.19	2.29
31+6	1.12	1.18	1.26	1.62	2.07	2.22	2.33
32+0	1.14	1.20	1.28	1.64	2.11	2.26	2.37
32+1	1.16	1.22	1.31	1.67	2.14	2.30	2.40
32+2	1.18	1.24	1.33	1.70	2.18	2.34	2.45
32+3	1.20	1.26	1.35	1.73	2.21	2.38	2.49
32+4	1.22	1.28	1.37	1.76	2.25	2.42	2.53
32+5	1.24	1.30	1.40	1.79	2.29	2.46	2.57
32+6	1.26	1.32	1.42	1.82	2.33	2.50	2.61

## Padrões internacionais de antropometria do recém-nascido



Peso ao nascer (kg)  
meninas

INTERGROWTH-21<sup>st</sup>



Idade gestacional (semanas+dias)	Centis						
	3°	5°	10°	50°	90°	95°	97°
33+0	1.20	1.29	1.41	1.86	2.35	2.51	2.61
33+1	1.24	1.33	1.45	1.90	2.40	2.55	2.66
33+2	1.28	1.37	1.49	1.94	2.44	2.59	2.70
33+3	1.32	1.40	1.53	1.98	2.48	2.63	2.74
33+4	1.36	1.44	1.57	2.02	2.52	2.67	2.78
33+5	1.39	1.48	1.61	2.06	2.56	2.72	2.82
33+6	1.43	1.52	1.65	2.09	2.60	2.75	2.86
34+0	1.47	1.55	1.68	2.13	2.64	2.79	2.90
34+1	1.50	1.59	1.72	2.17	2.67	2.83	2.94
34+2	1.54	1.62	1.75	2.20	2.71	2.87	2.98
34+3	1.57	1.66	1.79	2.24	2.75	2.91	3.01
34+4	1.61	1.69	1.82	2.28	2.79	2.94	3.05
34+5	1.64	1.73	1.86	2.31	2.82	2.98	3.09
34+6	1.67	1.76	1.89	2.35	2.86	3.02	3.12
35+0	1.71	1.79	1.92	2.38	2.89	3.05	3.16
35+1	1.74	1.83	1.96	2.41	2.93	3.09	3.19
35+2	1.77	1.86	1.99	2.45	2.96	3.12	3.23
35+3	1.80	1.89	2.02	2.48	2.99	3.15	3.26
35+4	1.83	1.92	2.05	2.51	3.03	3.19	3.30
35+5	1.86	1.95	2.08	2.54	3.06	3.22	3.33
35+6	1.89	1.98	2.11	2.57	3.09	3.25	3.36
36+0	1.92	2.01	2.14	2.60	3.12	3.28	3.39
36+1	1.95	2.04	2.17	2.63	3.15	3.31	3.42
36+2	1.98	2.07	2.20	2.66	3.18	3.34	3.45
36+3	2.00	2.09	2.23	2.69	3.21	3.37	3.48
36+4	2.03	2.12	2.25	2.72	3.24	3.40	3.51
36+5	2.06	2.15	2.28	2.75	3.27	3.43	3.54
36+6	2.08	2.17	2.31	2.77	3.30	3.46	3.57
37+0	2.11	2.20	2.33	2.80	3.32	3.49	3.60
37+1	2.14	2.23	2.36	2.83	3.35	3.52	3.63
37+2	2.16	2.25	2.38	2.85	3.38	3.54	3.65
37+3	2.18	2.27	2.41	2.88	3.40	3.57	3.68
37+4	2.21	2.30	2.43	2.90	3.43	3.60	3.71
37+5	2.23	2.32	2.46	2.93	3.46	3.62	3.73
37+6	2.25	2.35	2.48	2.95	3.48	3.65	3.76

## Padrões internacionais de antropometria do recém-nascido



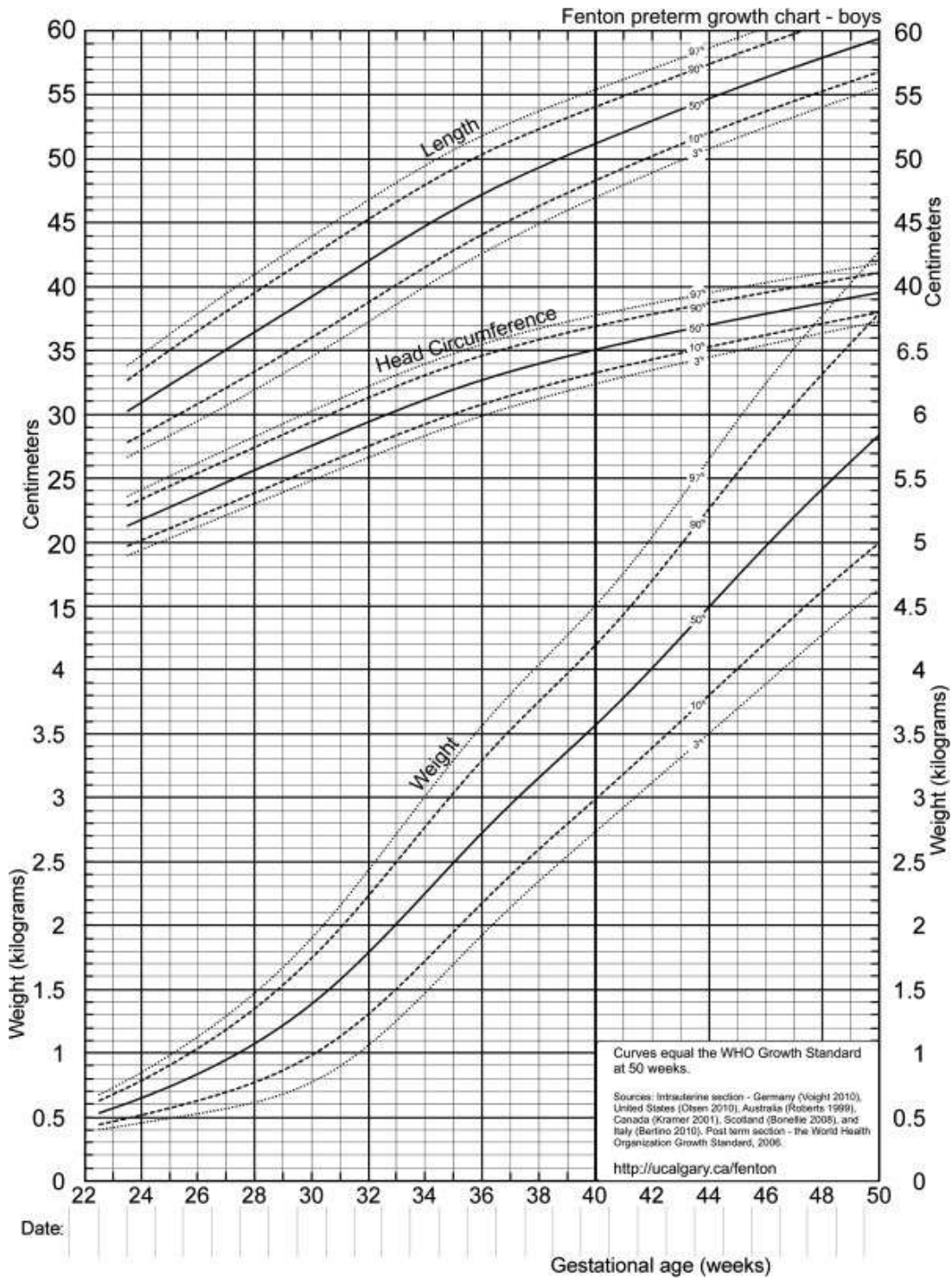
Peso ao nascer (kg)  
meninas

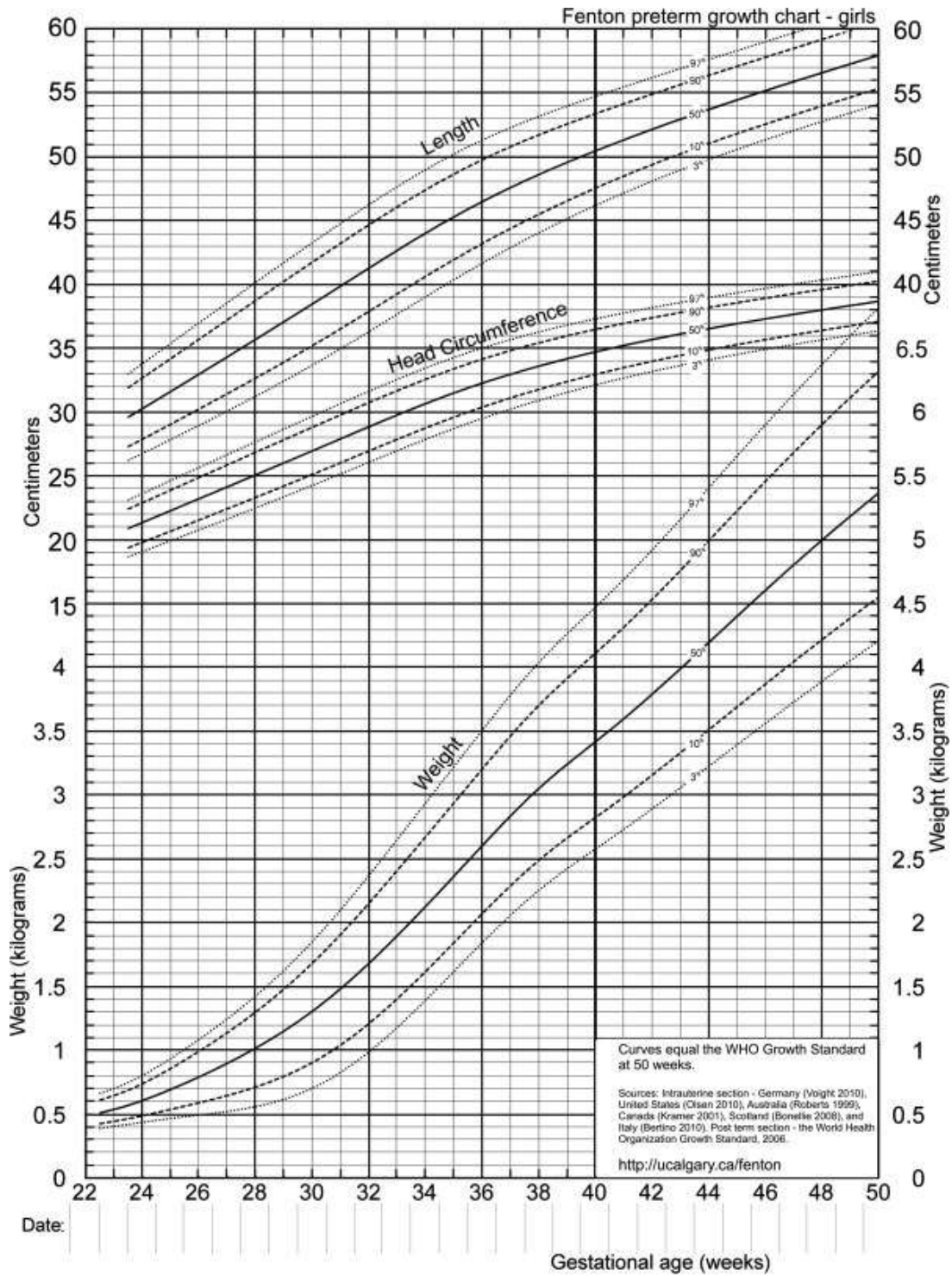
INTERGROWTH-21<sup>st</sup>



Idade gestacional (semanas+dias)	Centis						
	3°	5°	10°	50°	90°	95°	97°
38+0	2.28	2.37	2.50	2.97	3.51	3.67	3.78
38+1	2.30	2.39	2.53	3.00	3.53	3.69	3.81
38+2	2.32	2.41	2.55	3.02	3.55	3.72	3.83
38+3	2.34	2.43	2.57	3.04	3.58	3.74	3.85
38+4	2.36	2.45	2.59	3.06	3.60	3.76	3.88
38+5	2.38	2.47	2.61	3.09	3.62	3.79	3.90
38+6	2.40	2.50	2.63	3.11	3.64	3.81	3.92
39+0	2.42	2.51	2.65	3.13	3.66	3.83	3.94
39+1	2.44	2.53	2.67	3.15	3.68	3.85	3.96
39+2	2.46	2.55	2.69	3.17	3.70	3.87	3.99
39+3	2.48	2.57	2.71	3.19	3.72	3.89	4.01
39+4	2.50	2.59	2.73	3.21	3.74	3.91	4.03
39+5	2.51	2.61	2.74	3.22	3.76	3.93	4.04
39+6	2.53	2.62	2.76	3.24	3.78	3.95	4.06
40+0	2.55	2.64	2.78	3.26	3.80	3.97	4.08
40+1	2.56	2.66	2.80	3.28	3.82	3.99	4.10
40+2	2.58	2.67	2.81	3.29	3.84	4.00	4.12
40+3	2.60	2.69	2.83	3.31	3.85	4.02	4.14
40+4	2.61	2.70	2.84	3.33	3.87	4.04	4.15
40+5	2.63	2.72	2.86	3.34	3.89	4.05	4.17
40+6	2.64	2.73	2.87	3.36	3.90	4.07	4.19
41+0	2.65	2.75	2.89	3.37	3.92	4.09	4.20
41+1	2.67	2.76	2.90	3.39	3.93	4.10	4.22
41+2	2.68	2.77	2.91	3.40	3.95	4.12	4.23
41+3	2.69	2.79	2.93	3.41	3.96	4.13	4.25
41+4	2.71	2.80	2.94	3.43	3.97	4.15	4.26
41+5	2.72	2.81	2.95	3.44	3.99	4.16	4.27
41+6	2.73	2.82	2.96	3.45	4.00	4.17	4.29
42+0	2.74	2.84	2.98	3.46	4.01	4.19	4.30
42+1	2.75	2.85	2.99	3.48	4.03	4.20	4.31
42+2	2.76	2.86	3.00	3.49	4.04	4.21	4.33
42+3	2.77	2.87	3.01	3.50	4.05	4.22	4.34
42+4	2.78	2.88	3.02	3.51	4.06	4.23	4.35
42+5	2.79	2.89	3.03	3.52	4.07	4.24	4.36
42+6	2.80	2.90	3.04	3.53	4.08	4.26	4.37

ANEXO F - CURVAS DE REFERÊNCIA DE PESO AO NASCER DE FENTON







## **ANEXO G - CRITÉRIOS DE CLASSIFICAÇÃO DO LES DE ACORDO COM O AMERICAN COLLEGE OF RHEUMATOLOGY REVISADOS EM 1997**

(Versão traduzida e modificada de Borba et al, 2008)

1. Eritema malar: lesão eritematosa fixa em região malar, plana ou em relevo.
2. Lesão discóide: lesão eritematosa, infiltrada, com escamas queratóticas aderidas e tampões foliculares, que evolui com cicatriz atrófica e discromia.
3. Fotossensibilidade: exantema cutâneo como reação não-usual à exposição à luz solar, de acordo com a história do paciente ou observado pelo médico.
4. Úlceras orais/nasais: úlceras orais ou nasofaríngeas, usualmente indolores, observadas pelo médico.
5. Artrite: não-erosiva envolvendo duas ou mais articulações periféricas, caracterizadas por dor e edema ou derrame articular.
6. Serosite: pleuris (caracterizada por história convincente de dor pleurítica, atrito auscultado pelo médico ou evidência de derrame pleural) ou pericardite (documentado por eletrocardiograma, atrito ou evidência de derrame pericárdico).
7. Comprometimento renal: proteinúria persistente ( $> 0,5$  g/dia ou 3+) ou cilindrúria anormal.
8. Alterações neurológicas: convulsão (na ausência de outra causa) ou psicose (na ausência de outra causa).
9. Alterações hematológicas: anemia hemolítica ou leucopenia (menor que  $4.000/mm^3$  em duas ou mais ocasiões) ou linfopenia (menor que  $1.500/mm^3$  em duas ou mais ocasiões) ou plaquetopenia (menor que  $100.000/mm^3$  na ausência de outra causa).
10. Alterações imunológicas: anticorpo anti-DNA nativo ou anti-Sm ou presença de anticorpo antifosfolípide com base em: a) níveis anormais de IgG ou IgM anticardiolipina; b) teste positivo para anticoagulante lúpico; ou c) teste falso-positivo para sífilis, por, no mínimo, seis meses.

11. Anticorpos antinucleares: título anormal de anticorpo antinuclear por imunofluorescência indireta ou método equivalente, em qualquer época, e na ausência de drogas conhecidas por estarem associadas à síndrome do lúpus induzido por drogas.