



O lúpus eritematoso sistêmico (LES) é uma doença autoimune e multissistêmica. Pode se manifestar em qualquer idade, entretanto é mais comum em mulheres na idade reprodutiva, com proporção de nove mulheres para cada homem. Uma doença associada à significativa morbimortalidade materna e fetal.

I. ASSISTENCIAL

1. DIAGNÓSTICO E QUADRO CLÍNICO

O diagnóstico se baseia na presença de quatro dentre 17 critérios, incluindo pelo menos um clínico e um imunológico ou biópsia renal compatível com nefrite lúpica na presença de fator antinuclear (FAN) positivo ou anti-DNA dupla-hélice (anti-dsDNA, do inglês anti-double stranded DNA). Os critérios são cumulativos e não necessitam ser concomitantes.

CRITÉRIOS CLÍNICOS

- 1. Lúpus cutâneo agudo:** eritema malar, lúpus bolhoso, variante com necrose epidérmica tóxica, eritema maculopapilar, eritema fotossensível (na ausência de dermatomiosite) ou lúpus cutâneo subagudo.
- 2. Lúpus cutâneo crônico:** eritema discoide, lúpus hipertrófico (verrucoso), paniculite (lúpus profundus), lúpus eritematoso túmido, eritema pérmio ou sobreposição de lúpus discoide e líquen plano.
- 3. Alopecia não cicatricial:** afinamento difuso ou fragilidade capilar com quebra visível de cabelos, na ausência de outras causas.
- 4. Úlceras orais ou nasais:** palato, boca e língua ou úlceras nasais, na ausência de outras causas.
- 5. Alterações articulares:** sinovite em duas ou mais articulações, com edema ou derrame articular ou artralgia em duas ou mais articulações e rigidez matinal maior que 30 minutos.
- 6. Serosites:** dor pleurítica típica por mais de um dia ou derrame pleural ou atrito pleural ou dor pericárdica típica por mais de um dia ou derrame pericárdico ou atrito pericárdico ou eletrocardiograma com sinais de pericardite, na ausência de outras causas.
- 7. Alterações renais:** relação entre proteína e creatinina urinárias (ou proteinúria de 24 horas) com mais de 500 mg de proteínas nas 24 horas ou cilindros hemáticos.
- 8. Alterações neurológicas:** convulsão, psicose, mononeurite múltipla, mielite, neuropatia periférica ou craniana ou estado confusional agudo.
- 9. Anemia hemolítica:** presença de anemia hemolítica.
- 10. Leucopenia ou linfopenia:** leucopenia $< 4.000/\text{mm}^3$ ou linfopenia $< 1.000/\text{mm}^3$, em pelo menos uma ocasião, na ausência de outras causas conhecidas.
- 11. Trombocitopenia:** trombocitopenia $< 100.000/\text{mm}^3$ em pelo menos uma ocasião, na ausência de outras causas conhecidas.

CRITÉRIOS IMUNOLÓGICOS

- 12. Fator antinuclear (FAN)** acima do valor de referência
- 13. Anticorpos anti-DNA de dupla hélice (anti-dsDNA)** acima do valor de referência ou duas vezes acima do valor de referência.
- 14. Anticorpo contra o antígeno nuclear Sm (anti-SM)** positivo.
- 15. Anticorpos antifosfolípides positivos:** anticoagulante lúpico positivo; VDRL falso-positivo; anticardiolipinas (Ig*A, IgG ou IgM) em títulos moderados ou altos; anti-beta 2 glicoproteína- 1 (IgA, IgG ou IgM)
- 16. Complementos reduzidos** (frações C3, C4 ou CH50^a)
- 17. Teste de coombs direto positivo** na ausência de anemia hemolítica

2. SEGUIMENTO OBSTÉTRICO

Pré concepcional	• Gestação planejada: mínimo 6 meses de doença inativa, idealmente mínimo de 2 anos do diagnóstico. • Contraindicam a gestação: hipertensão pulmonar grave, doença pulmonar restritiva grave, acidente vascular cerebral nos últimos seis meses, insuficiências cardíaca e renal crônica. • Ajuste de medicações (descontinuando medicamentos teratogênicos conhecidos após a determinação da condição clínica da doença) (Tabela 1)
Pré-natal de alto risco	• Seguimento conjunto com reumatologista. • Introduzir AAS 100-150 mg/dia entre 12-16 semanas, associar cálcio 1g/dia se baixa ingesta, vitamina D 1000-2000 ui e ácido fólico. • Associar enoxaparina profilática, se síndrome dos anticorpos antifosfolípides (SAF). • Consultas mensais até 20 semanas; quinzenais até 28 semanas; semanais até o parto.
Seguimento clínico e laboratorial	• Conhecer a história da doença em gestações anteriores, bem como a associação com comorbidades prévias. • Avaliar exames laboratoriais, medicações utilizadas e as biópsias anteriores. • Rotina pré-natal + exames adicionais (repetidos a cada trimestre ou dependendo do grau de atividade de doença): 1. Hemograma completo com dosagem de plaquetas e coagulograma; 2. Função renal (creatinina, ureia), urinálise, urocultura, relação proteína / creatinina na urina ou proteinúria 24h); 3. Função hepática + transaminases, bilirrubinas e fosfatase alcalina; 4. Ácido úrico sérico; 5. Hormônio tireoestimulante (TSH), tetraiodotironina livre (T4 livre), anticorpo antitireoperoxidase (anti-TPO) 6. Dosagem de complemento (CH50, ou C3 e C4); 7. Anticorpos anti-Ro/SSA e anti-La/SSB, fator antinuclear (FAN), anti-DNA de cadeia dupla (dsDNA), anti-beta-2-glicoproteína-1, anticoagulante lúpico e anticardiolipina (IgG e IgM).
Vitalidade fetal	• Ultrassonografia no primeiro trimestre para definir idade gestacional correta. • Ultrassonografia morfológica no segundo trimestre para avaliar a morfologia, crescimento e vitalidade fetal. • Dopplervelocimetria das artérias umbilicais repetidas com 25 e 28 semanas. • Ultrassonografia mensal, a partir de 28 semanas, para avaliação do crescimento fetal, volume de líquido amniótico e dopplervelocimetria das artérias uterinas e umbilicais. • Cardiotocografia e o perfil biofísico fetal devem ser iniciados com 30 semanas e repetidos quinzenalmente até 34 semanas e semanalmente até o momento do parto. • Ecocardiografia fetal: realizado entre 20 e 22 semanas de gestação e repetida com 28 semanas, em pacientes com anti-Ro/SSA e/ou anti-La/SSB positivos.
Surto de ativação	• Devem ser hospitalizadas pela gravidade da condição materna e deterioração da vitalidade fetal • A avaliação clínica deve ser realizada por uma equipe experiente no manejo de pacientes lúpicas, podendo ser auxiliadas por escalas de atividade de doença específicas à gravidez (como SLEPDAI e LAI-P*).
Nefrite lúpica e pré-eclâmpsia	• Os surtos de nefrite lúpica durante a gravidez podem simular pré-eclâmpsia ou podem ocorrer ao mesmo tempo. • Evidências de atividade lúpica em outros órgãos às vezes podem ajudar a distinguir LES de pré-eclâmpsia dentre elas estão: variações nas dosagens de C3, C4 e CH50; sedimentação urinária anormal com presença de dismorfismo eritrocitário ou cilindros celulares ou aumento nos títulos de anticorpos anti-DNA

Parto	- Via de parto obstétrica; meta: 40 semanas - Sem contraindicações à indução - Em vigência de atividade da doença ou ainda nos casos de nefrite a resolução da gestação é individualizada. - Nos casos de insuficiência renal dialítica recomenda-se o término da gravidez com 37 semanas, se o quadro clínico estiver bem controlado. - Partos entre 24 e 34 semanas, recomenda-se betametasona 12 mg, duas aplicações intramusculares. - Realizar hidrocortisona 100 mg EV periparto + 50 mg EV 8/8h durante 24 horas, caso paciente utilize prednisona em doses superiores a 7,5mg/dia há mais de três semanas.
Puerpério	- Tratamento para LES ativo no período pós-parto é semelhante ao de mulheres não grávidas, entretanto vários medicamentos imunossupressores são contraindicados durante a amamentação (verificar tabela 1) - Manter enoxaparina profilática por 6 semanas em pacientes que receberam durante o pré-natal - Opções de métodos contraceptivos para mulheres lúpicas: - Contracepção reversível de longa duração (LARC) - implante subdérmico etonogestrel; dispositivo intrauterino liberador de levonorgestrel ou dispositivo intrauterino de cobre; - Anticoncepção com progestagênios (acetato de medroxiprogesterona ou pílulas de progestagênios)

3. COMPLICAÇÕES OBSTÉTRICAS

A gestação pode piorar o prognóstico do LES (maior incidência de recorrências). O LES aumenta o risco de eventos adversos gestacionais, especialmente se diagnóstico recente.

Principais preditores de complicações		Complicações obstétricas	
- Doença ativa na concepção e 6 meses que a precedem - Uso de anti-hipertensivos - Nefrite lúpica prévia ou atual - Acometimento cardíaco - Hipertensão pulmonar	- Uso corticóide alta dose - Trombocitopenia - Associação com síndrome do anticorpo antifosfolípídeo (SAF) - Anticorpos anti-Ro/SSA e anti-La/SSB + - Gestação múltipla	- Mortalidade materna - Restrição do crescimento fetal - Pré-eclâmpsia e eclampsia - Abortamento - Óbito fetal	- Prematuridade - Lúpus Neonatal - Diabetes - Hipotireoidismo

4. LÚPUS NEONATAL

- Doença autoimune transmitida passivamente de gestantes com anticorpos anti-Ro e/ou anti-LA positivos para alguns recém-nascidos, acometendo cerca de 1 a 2 % dessa população.
- Clínica: alterações cutâneas ou cardíacas, podendo incluir anormalidades hematológicas e hepáticas. O acometimento cardíaco mais frequente é o bloqueio atrioventricular (BAV), que ocorre entre 18 e 24 semanas de gestação.
- 60% dos recém-nascidos com BAV irá necessitar de marcapasso ao nascimento.

Tabela 1: Principais medicamentos utilizados no tratamento do lúpus eritematoso sistêmico (LES)

Medicação	Detalhes do uso	Categoria FDA*	Uso na gestação?	Uso na amamentação?
Corticosteroides	• Prednisona é considerada segura; ideal uso de ≤ 20 mg/d. Pulsoterapia pode ser utilizada nas crises • Risco aumentado de diabetes gestacional.	C	Sim	Sim
Hidroxicloroquina	• Segura. Não apresenta teratogenicidade. • Manter uso antes, durante e após a gestação. Melhora os desfechos maternos e fetais.	C	Sim	Sim
Azatioprina	• Considerada segura. • Alguns outros estudos apontaram associações com alterações do neurodesenvolvimento tardio. • Pode associar-se à ocorrência de leucopenia e/ou trombocitopenia neonatal.	D	Sim	Sim
Ciclosporina e tacrolimus	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX	C	Sim	Sim
Ciclofosfamida	• Descontinuar três meses antes da gestação. Não prescrever no primeiro trimestre; associação com defeitos cromossômicos. • No segundo e no terceiro trimestre, somente em casos sem resposta à pulsoterapia; conduta individualizada. Risco de perda fetal, entre outros.	D	Não	Não
Leflunomida	• Formalmente contraindicada a mulheres grávidas. Uso só pode ser iniciado após exclusão de gravidez.	X	Não	Não
Metotrexate	• Medicamento teratogênico. • Descontinuar três meses antes da gestação. • Uso no primeiro trimestre associado à RCF e malformações (ausência ou hipoplasia dos ossos frontais, craniossinostose, fontanela grande e hipertelorismo ocular).	X	Não	Não
IVIG ^Δ	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX		Sim	Sim
Inibidores da COX-2	• Sem estudos adequados.		Não	Sim

Rituximab: Anticorpo monoclonal com passagem transplacentária muito baixa durante o 1º trimestre, com alguns estudos relatando gestações seguras nos casos de exposição. Entretanto, sugere-se manter o tratamento durante a gravidez apenas para pacientes com doenças que ameaçam a vida.

II. INDICADORES DE QUALIDADE

- Número de pacientes internadas para parto com lúpus eritematoso sistêmico
- Proporções de mulheres que recebem sulfato de magnésio com lúpus eritematoso sistêmico
- Taxas de admissões na UTI neonatal de recém-nascidos de mães com lúpus eritematoso sistêmico
- Percentual de nascidos vivos com Apgar menor que 7 no 5º minuto de vida de mães com lúpus eritematoso sistêmico
- Percentual de nascidos vivos com baixo peso ao nascer (< 2.500g)

III. GLOSSÁRIO

IG: imunoglobulina

α: complemento hemolítico total CH50

SLEPDAI: (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index);

LAI-P: Lupus Activity Index in Pregnancy

FDA: Food and Drug Administration (FDA) americana; Δ IVIG - imunoglobulina endovenosa;

IV. Referências Bibliográficas

- [1] Bramham, K., Hunt, B. J., et al. (2011). Pregnancy outcomes in systemic lupus erythematosus with and without previous nephritis. The Journal of rheumatology, jrheum-100997.
- [2] Bermas BL et al. Pregnancy in women with systemic lupus erythematosus. In: UpToDate, Post, TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA, 2023. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/pregnancy-in-women-with-systemic-lupus-erythematosus?search=lupus%20and%20pregnancy&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1
- [3] Yang, H., Liu, H., Xu, D., Zhao, L., Wang, Q., Leng, X., ... & Zhang, X. (2014). Pregnancy-related systemic lupus erythematosus: clinical features, outcome and risk factors of disease flares—a case control study. PloS one, 9(8), e104375.
- [4] Yasmeen, S., Wilkins, E. E., Field, N. T., Sheikh, R. A., & Gilbert, W. M. (2001). Pregnancy outcomes in women with systemic lupus erythematosus. Journal of Maternal-Fetal Medicine, 10(2), 91-96.
- [5] Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO). Lúpus eritematoso sistêmico e gravidez. São Paulo: FEBRASGO; 2021. (Protocolo FEBRASGO- Obstetrícia, n. 6/Comissão Nacional Especializada em Gravidez de Alto Risco).
- [6] Petri M, Orbai AM,. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum. 2012.

Código Documento: CPTW333.1	Elaborador: Carolina Fornaciari Augusto Adolfo Liao Romulo Negrini Andrea Novaes Adriana Grandesso Pompeo De Camargo Fernanda Sawaguchi Faig Leite Cristina Amadatsu Bruna Achar	Revisor: Mauro Dirlando Conte de Oliveira	Aprovador: Andréa Maria Novaes Machado	Data de Elaboração: 21/03/2023	Data de Aprovação: 12/04/2023
---------------------------------------	--	--	---	--	---