



LISBOA

UNIVERSIDADE  
DE LISBOA



FACULDADE DE  
**MEDICINA**  
LISBOA

# **TRABALHO FINAL**

## **MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA**

---

Clínica Universitária de Pediatria

**Filhos de mães com lúpus eritematoso sistémico: estudo retrospectivo sobre o acompanhamento obstétrico e neonatal num centro terciário português**

Joana Mourão Vieitez Frade

---

**JULHO'19**





FACULDADE DE  
**MEDICINA**  
LISBOA

# **TRABALHO FINAL**

## **MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA**

---

Clínica Universitária de Pediatria

**Filhos de mães com lúpus eritematoso sistémico: estudo retrospectivo sobre o acompanhamento obstétrico e neonatal num centro terciário português**

Joana Mourão Vieitez Frade

**Orientado por:**

Prof. Doutor André Mendes Graça

---

**JULHO'19**



## Resumo

**Introdução:** O lúpus eritematoso sistémico (LES) é uma doença inflamatória autoimune que afeta predominantemente mulheres em idade fértil. A sua influência nos *outcomes* materno-fetais e neonatais é indiscutível, pelo que gestações de mulheres com LES e respetivos recém-nascidos têm maior risco de complicações em comparação com a população geral.

**Objetivos:** Este trabalho propõe-se a caracterizar os *outcomes* obstétricos e neonatais de um hospital terciário universitário português, bem como aferir possíveis associações entre as variáveis analisadas durante a gestação com a prematuridade e peso dos recém-nascidos ao nascimento.

**Métodos:** Estudo observacional retrospectivo realizado nos serviços de obstetrícia e neonatologia do Hospital de Santa Maria, a partir dos registos clínicos de mulheres com diagnóstico prévio de LES, bem dos processos dos respetivos recém-nascidos, entre Janeiro de 2013 e Julho de 2018.

**Resultados:** A amostra foi constituída por 46 progenitoras, 51 gestações e 52 recém-nascidos. A doença encontrava-se ativa em 12% das gestações e em 22% foi realizado aconselhamento pré-conceção. Ocorreram complicações em parte das gestações, nomeadamente exacerbações de LES (24%), hipertensão arterial (8%) e pré-eclâmpsia (4%). Em relação ao perfil imunológico das grávidas, verificou-se anticorpos positivos anti-SSA/SSB (31%), AAF (28%) e anti-RNP (10%), bem como hipocomplementemia (12%). Relativamente aos recém-nascidos, verificou-se que 12% eram pré-termo, 17% eram leves para a idade gestacional e 10% necessitaram de internamento na unidade de cuidados especiais. Por fim, verificou-se correlação em relação à prematuridade com idade materna ( $p < 0,001$ ) e administração de prednisolona na gravidez ( $p < 0,05$ ), bem como recém-nascidos LIG com etnia materna ( $p < 0,05$ ), hipocomplementemia materna ( $p < 0,05$ ) e restrição de crescimento intra-uterino ( $p < 0,01$ ).

**Conclusões:** De um modo geral, verificaram-se bons *outcomes* obstétricos e neonatais, maioria de acordo com a bibliografia recente. Constatou-se ainda a necessidade de elaboração de recomendações específicas no que concerne à abordagem destes recém-nascidos.

**Palavras-chave:** LES, gravidez, lúpus neonatal, prematuridade, LIG

**Introduction:** Systemic lupus erythematosus (SLE) is an autoimmune inflammatory disease that affects predominantly women of childbearing age. Its influence on maternal-fetal and neonatal outcomes is indisputable, so pregnancies of women with SLE and their newborns are at a higher risk of complications compared to the general population.

**Objectives:** This study aims to characterize the obstetric and neonatal outcomes of a Portuguese university tertiary hospital, as well as to assess possible associations between the variables analyzed during gestation with the prematurity and weight of newborns at birth.

**Methods:** Retrospective observational study performed at the obstetrics and neonatology services of the Hospital de Santa Maria, from the clinical records of women with a previous diagnosis of SLE, and from the processes of their newborns between January 2013 and July 2018.

**Results:** The sample consisted of 46 progenitors, 51 pregnancies and 52 newborns. The disease was active in 12% of pregnancies and in 22% prenatal counseling was performed. There were complications in part of the pregnancies, namely exacerbations of SLE (24%), hypertension (8%) and preeclampsia (4%). Positive anti-SSA / SSB antibodies (31%), AAF (28%) and anti-RNP (10%), as well as hypocomplementemia (12%) were found in the immunological profile of pregnant women. Relatively to newborns, 12% were preterm, 17% were small for gestational age and 10% needed special care. Finally, there was a correlation between prematurity, maternal age ( $p < 0.001$ ) and administration of prednisolone in pregnancy ( $p < 0,05$ ), as well as small for gestational age, maternal ethnicity ( $p < 0,05$ ), maternal hypocomplementemia ( $p < 0,05$ ) and intrauterine growth restriction ( $p < 0,01$ ).

**Conclusions:** In general, good obstetric and neonatal outcomes were observed, most of them according to the recent literature. It was also noticed the need to elaborate specific recommendations regarding the approach of these newborns.

**Key words:** SLE, pregnancy, neonatal lupus, prematurity, SGA

O Trabalho Final exprime a opinião do autor e não da FML.

## Índice

Índice .....	7
Introdução .....	8
Materiais e métodos .....	10
Resultados .....	15
Discussão .....	28
Conclusão .....	39
Agradecimentos .....	41
Bibliografia .....	42

## Introdução

O lúpus eritematoso sistémico (LES) é uma doença inflamatória autoimune crónica, heterogénea e multissistémica, caracterizada pela presença de células B e T autorreativas, responsáveis pela produção de autoanticorpos.<sup>1,2,3</sup> A prevalência estimada desta doença em Portugal é de 100 a 200 casos por 100 000 habitantes, afetando predominantemente o sexo feminino, com uma razão de cerca de 9 mulheres para 1 homem, sendo que cerca de 80% destas se encontra em idade fértil aquando do diagnóstico. A história natural desta doença caracteriza-se por um curso oscilante de períodos de atividade da doença intercalados com períodos de remissão, com um prognóstico variável, sendo possível a ocorrência de recidivas mesmo sob terapêutica.<sup>4</sup>

A influência da gravidez na atividade da doença tem gerado controvérsia ao longo de décadas, uma vez que vários estudos publicados consideram que ocorre uma exacerbação dos sinais e sintomas, reportando diferentes taxas de incidência, enquanto que outros reportam que não há alteração na atividade da doença.<sup>2,5,6,7</sup> Por outro lado, é indiscutível o efeito do LES nos *outcomes* materno-fetais e neonatais.<sup>2</sup> As gestações de mulheres com LES têm maior risco de complicações em comparação com a população em geral, nomeadamente complicações hipertensivas, aborto espontâneo, morte fetal, infeção, trombose, citopenias, partos pré-termo, restrição de crescimento intra-uterino (RCIU) e necessidade de realizar cesariana.<sup>1,8</sup> A incidência destas complicações obstétricas aumenta substancialmente em mulheres com história de envolvimento renal, hipertensão arterial crónica, hipocomplementemia, anti-dsDNA positivo, antecedentes obstétricos de aborto e/ou morte fetal, síndrome anticorpos anti-fosfolípidos (SAAF) e atividade da doença nos seis meses que antecederam a concepção.<sup>2,9</sup> É importante ainda ressaltar o facto de que, ao longo dos anos, os *outcomes* na gravidez da mulher com LES têm melhorado, graças ao diagnóstico precoce e seguimento apropriado da doença, tanto no período pré-concepção como durante a gestação.<sup>1,6</sup>

De modo a diminuir o risco de exacerbações e complicações maternas ou perinatais, atualmente recomenda-se o aconselhamento pré-concepção, bem como um acompanhamento multidisciplinar ao longo da gravidez, com colaboração da neonatologia após o nascimento. É ainda fundamental não descontinuar a medicação, pelo que o médico obstetra deverá então adequar o esquema terapêutico de manutenção e agudização com fármacos aprovados para uso durante a gravidez.<sup>1,2,10</sup>



No que concerne aos recém-nascidos (RN) filhos de mães com LES, existem várias complicações que se podem associar à doença materna, nomeadamente a prematuridade, o baixo peso para a idade gestacional ao nascimento e o lúpus neonatal.<sup>11,3</sup> Estudos clínicos sugerem ainda que a transferência de autoanticorpos para a circulação fetal possa estar associada à disfunção do neurodesenvolvimento, nomeadamente incapacidade de aprendizagem ou défice de atenção a longo prazo.<sup>6,11,12</sup>

Existem inúmeros estudos referentes aos *outcomes* maternos-fetais relacionados com o LES na gravidez, no entanto poucos se focam nos *outcomes* neonatais no internamento pós-parto, pelo que este estudo visa preencher esta lacuna científica.

## **Materiais e métodos**

Trata-se de um estudo observacional retrospectivo realizado nos serviços de obstetrícia e neonatologia do Hospital de Santa Maria (HSM), afiliado à Universidade de Medicina da Universidade de Lisboa, em parceria com a consulta de reumatologia na gravidez. Foi possível aceder aos processos das mulheres com o diagnóstico prévio de LES que engravidaram e cujo parto ocorreu no período compreendido entre Janeiro de 2013 e Julho de 2018, bem como aos processos dos RN respetivos. Não foi necessário obter aprovação do comité de ética, devido ao carácter observacional do estudo realizado.

A seleção da amostra iniciou-se através da pesquisa de mulheres, na base de dados da consulta de obstetrícia, que foram seguidas na consulta de alto risco com diagnóstico de LES, com a codificação hospitalar “Doenças dos ossos ou músculos ou articulações (inclui LES)”. Desta análise resultaram 180 mulheres acompanhadas nesta consulta durante o período compreendido entre Janeiro de 2013 e Julho de 2018, sendo então selecionadas apenas as grávidas com diagnóstico lúpus eritematoso sistémico (M32, segundo a International Classification of Diseases, ICD 10) descrito no processo, de acordo com os critérios revistos em 1997 pela *American College of Rheumatology* (ACR). Posteriormente foi necessário excluir as grávidas com parto posterior a Julho de 2018 (data em que foram colhidos os dados do estudo); excluir grávidas com diagnóstico de LES em curso; excluir as gravidezes que terminaram por aborto ou morte fetal; excluir partos fora do HSM; bem como excluir mulheres cujos respetivos processos de consulta e/ou de internamento do parto se encontrava incompletos ou indisponíveis para consulta à data da recolha dos dados. Foram então selecionadas 46 mulheres grávidas, com um total de 51 gravidezes, sendo assim possível, através do número dos processos maternos, identificar os respetivos 52 recém-nascidos, filhos de mulheres com LES e nascidos no período referido anteriormente. A recolha de informação foi processada com recurso a um formulário de colheita de dados, que foi preenchido com os dados obtidos através de uma revisão manual detalhada dos processos clínicos hospitalares obstétricos e neonatais. Foram recolhidos os seguintes *outcomes* materno-fetais e neonatais:

a) Dados pré-gravidez:

- Dados demográficos maternos (idade; etnia);
- Duração da doença (anos decorridos desde o diagnóstico);

- Manifestações maternas de LES pré-gravidez (inclui presença de SAAF; presença de nefrite lúpica); presença de hipertensão arterial crônica; doença ativa pré-gravidez (avaliado através do score SLEDAI (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index) nos 6 meses que antecederam a concepção: sem atividade (SLEDAI = 0), atividade ligeira (SLEDAI = 1–5), atividade moderada (SLEDAI = 6–10), atividade grave (SLEDAI = 11–19), atividade muito grave (SLEDAI  $\geq$  20) );<sup>3</sup>
- Medicação pré-gravidez;
- Índice Obstétrico (número de gestações, incluindo a gravidez em estudo; número de abortos espontâneos prévios (<20 semanas de gestação); número de mortes fetais prévias (>20 semanas de gestação); número de mortes neonatais prévias (morte de nado vivo durante os primeiros 28 dias de vida completos)<sup>13</sup>; número de filhos vivos com antecedentes de bloqueio aurículo-ventricular (BAV); número de filhos vivos com antecedentes de lúpus neonatal).

b) Dados da gravidez:

- Gravidez espontânea ou medicamente assistida;
- Gravidez única ou gemelar;
- Suplementação realizada durante a gravidez;
- Terapêutica de manutenção e de exacerbações realizada;
- Dados ecográficos (percentil de peso do feto (gramas) na ecografia do 3º trimestre (entre as 31-33 semanas de idade gestacional); alterações ecográficas, considerando RCIU em fetos com um percentil de peso inferior a 10); realização de ecocardiograma fetal e alterações);<sup>14</sup>
- Complicações durante a gravidez
  - Presença de exacerbações durante a gravidez (a definição de *flare* foi baseado nos critérios da *International Consensus and the Safety of Estrogen in Lupus Erythematosus National Assessment (SELENA)* trial: “Um *flare* é considerado um aumento da actividade da doença em um ou mais sistema de órgãos envolvendo o aparecimento de novo ou agravamento dos sinais e sintomas clínicos e/ou marcadores laboratoriais, sendo pelo menos

considerada a alteração ou aumento do tratamento.”<sup>15</sup>) e órgãos afetados;

- Complicações hipertensivas: hipertensão arterial induzida pela gravidez (pressão arterial sistólica superior a 140mmHg e/ou pressão arterial diastólica superior a 90mmHg apenas partir das 20 semanas de gravidez, sem pré-eclâmpsia ou eclâmpsia associada); pré-eclâmpsia (pressão arterial superior a 140/90 mmHg associada a proteinúria (>300 mg/24 h) e/ou edema patológico (de tipo nefrótico), após a 20<sup>a</sup> semana de gravidez em mulheres previamente normotensas) ou eclâmpsia (pré-eclâmpsia complicada por convulsões ou coma, desde que excluídas outras causas) na gravidez;<sup>16</sup>
- Síndrome HELLP (hemólise, elevação das enzimas hepáticas, trombocitopénia);<sup>17</sup>
- Complicações tromboembólicas (acidente vascular cerebral, trombose venosa profunda, tromboembolismo pulmonar);
- Diabetes gestacional (glicémia > 92 mg/dl no 1º trimestre; glicémia > a 95 em jejum, >180 após 60 minutos e/ou >155 após 120 após prova de sobrecarga com 75g glucose entre 24-28 semanas de idade gestacional);<sup>18</sup>
- Alterações laboratoriais durante a gestação: anemia (hemoglobina <11,5g/dL no 1ºtrimestre, hemoglobina <10,5g/dL no 2ºtrimestre e hemoglobina <10,9g/dL no 3ºtrimestre; leucopenia (leucócitos <4,0x10<sup>9</sup>/L no 1º trimestre, leucócitos<6,0 x10<sup>9</sup>/L no 2º trimestres e leucócitos <5,0 x10<sup>9</sup>/L no 3º trimestres); neutropenia (neutrófilos <2,4x10<sup>9</sup>/L no 1ºtrimestre, neutrófilos<3,9x10<sup>9</sup>/L no 2º trimestre e neutrófilos <3,25 x10<sup>9</sup>/L 3ºtrimestre); linfopenia (linfócitos <1,12x10<sup>9</sup>/L no 1ºtrimestre, linfócitos<1,5 x10<sup>9</sup>/L no 2º trimestre e linfócitos <1,25x10<sup>9</sup>/L 3ºtrimestre); trombocitopenia (plaquetas <150x10<sup>9</sup>/L no 1ºtrimestre, plaquetas <130 x10<sup>9</sup>/L no 2º trimestre e plaquetas <120 x10<sup>9</sup>/L 3ºtrimestre); anticorpos anti-nucleares (ANA) positivos; anticorpos anti-dsDNA positivos; anticorpos anti-Ro/SSA positivos; anticorpos anti-La/SSB positivos; anticorpos anti-fosfolípidos (AFF)

positivos (anticoagulante lúpico, anticorpo anticardiolipina e/ou anti-beta 2-glicoproteína I); anticorpos anti-RNP positivos; hipocomplementemia (C3<62mg/dL no 1º trimestre, C3<73 mg/dL no 2º trimestre e C3<77 mg/dL no 3ºtrimestre e/ou C4<18 mg/dL no 1º e 2ºtrimestres e C4<22mg/dL no 3ºtrimestre); proteinúria (proteínas >141mg/24h no 1º trimestre e proteínas >185mg/24h no 2 e 3º trimestres); não foi possível analisar os valores de PCR e VS da amostra devido ao carácter incompleto destes parâmetros nos processos analisados.<sup>19, 20</sup>

c) Dados do nascimento:

- Idade gestacional (IG) (semanas);
- Tipo de parto (espontâneo/induzido; eutócito/distócico);
- Tipo de distócia (fórceps, ventosa, cesariana);
- Índice Apgar ao 1º, 5º e 10º minutos;
- Necessidade de manobras de reanimação;
- Anomalias do cordão umbilical (inclui se ocorreu recolha de sangue do cordão umbilical para gasimetria e acidose metabólica do sangue recolhido do cordão umbilical (pH<7,20));
- Anomalias macroscópicas da placenta (inclui se ocorreu envio da placenta para anatomia patológica).

d) Dados do recém-nascido (RN):

- Sexo;
- RN pré-termo (IG<37 semanas), termo ou pós-termo (IG>42semanas);<sup>21</sup>
- Somatometria
  - Peso (gramas);
  - RN adequado à idade gestacional (AIG), leve para a idade gestacional (LIG) (percentil de peso <10 para a idade gestacional) ou grande para a idade gestacional (GIG) (percentil de peso >90 para a idade gestacional);<sup>21</sup>
  - Baixo peso (<2500g), muito baixo peso (<1500g); extremo baixo peso (<1000g);<sup>21</sup>
  - Comprimento (cm);

- Perímetro cefálico (cm);
- Alterações do exame objetivo do RN (dermatológicas, cardio-pulmonares, gastroenterológicas, neurológicas, outras);
- Internamento (local e duração);
- Exames complementares realizados (hemograma, leucograma, plaquetas, perfil hepático, doseamento de ANA, anti-dsDNA, anticorpos anti-Ro/SSA, anticorpos anti-La/SSB, AAF, complemento, medição glicémia, realização de eletrocardiograma, ecocardiograma e ecografia cerebral transfontanelar) e respetivas alterações, nomeadamente anemia (hemoglobina <15,0g/dL), leucopenia (leucócitos <9,1x10<sup>9</sup>/L), trombocitopenia (plaquetas < 150x10<sup>9</sup>/L), aumento das transaminases (AST>140U/L nos 1<sup>os</sup> 5 dias de vida e AST>60U/L no restante período neonatal; ALT>50U/L), hiperbilirrubinemia (RN pré-termo: bilirrubina total (BilT) >8mg/dL nas 1<sup>as</sup> 24h, BilT>12mg/dL nas 24-48h de vida, BilT>14mg/dL 3-5 dias de vida; RN termo: BilT >6mg/dL nas 1<sup>as</sup> 24h, BilT>10mg/dL nas 24-48h de vida, BilT>8mg/dL 3-5 dias de vida), aumento gamma-glutamyl transferase (GGT>263U/L nos primeiro 5 dias de vida; GGT>160U/L no restante período neonatal), hipocomplementemia (C3<54mg/dL; C4<8mg/dL) [96], hipoglicémia (glicémia<50 mg/dL no RN pré-termo; glicémia<45 mg/dL no RN termo), eletrocardiograma (ECG), ecocardiograma, ecotransfontanelar, outros);<sup>22,</sup>  
23
- Suplementação realizada durante o internamento (tipo e motivo);
- Terapêutica realizada durante o internamento;
- Consultas/exames de seguimento inscritos na nota de alta.

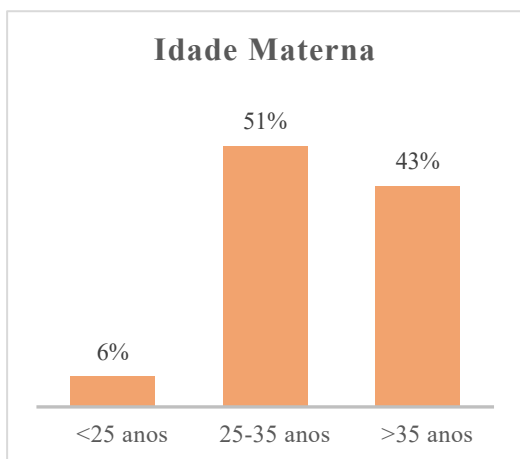
A análise estatística foi realizada através MS Excel e SPSS. A correlação estatística entre variáveis qualitativas foi analisada através do teste Qui-quadrado (se  $n > 5$ ) e Teste Exato de Fisher (se  $n < 5$ ), sendo que para as variáveis quantitativas foi utilizado o Teste U de Mann-Whitney de amostras independentes. Um valor de p inferior a 0,05 foi considerado estatisticamente significativo e com um intervalo de confiança de 95%. Os dados analisados foram posteriormente comparados com a literatura publicada.

## Resultados

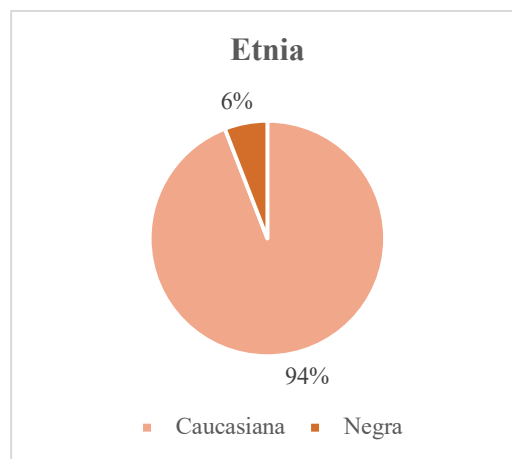
### Caracterização da amostra

A amostra final foi constituída por 46 mães, com um total de 51 gestações, e pelos respetivos 52 RN. A discrepância entre o número de progenitoras e gestações deve-se ao facto de que 3 das mulheres tiveram 2 gestações no período abrangido pelo estudo. A amostra inclui apenas uma gravidez gemelar.

A idade média materna foi  $33,8 \pm 5,7$  anos, variando entre os 18 e 46 anos. Verificou-se que em 6% das gravidezes as progenitoras tinham idade <25 anos, em 51% tinham uma idade compreendida entre os 25 e 35 anos e em 43% tinham uma idade superior a 35 anos (**Gráfico 1**). Relativamente à etnia, em 94% das grávidas eram caucasianas e 6% eram de raça negra (**Gráfico 2**).



**Gráfico 1:** Distribuição da idade materna



**Gráfico 2:** Distribuição da raça

Relativamente à história obstétrica, em 45% das gestações as progenitoras eram primigestas, em 55% eram multigestas, em 26% tinham tido pelo menos um aborto espontâneo prévio, em 6% tinham antecedentes de mortes fetais e em 4% tinham antecedentes de mortes neonatais. Verificou-se ainda que 2% das progenitoras tinham um filho vivo com antecedentes de lúpus neonatal e BAV completo, com necessidade de implantação de pacemaker (**Tabela 1**).

### Dados maternos pré-gravidez

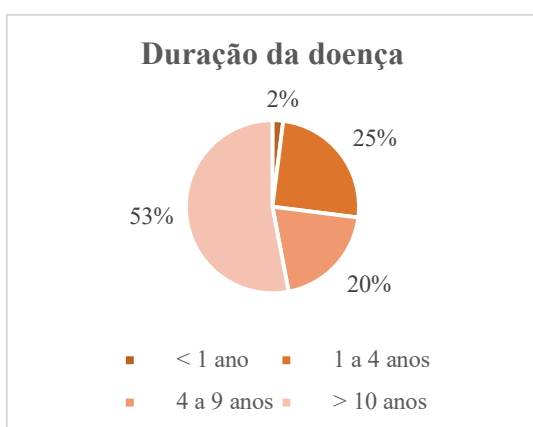
A média de duração de doença desde o estabelecimento diagnóstico de LES até ao início da gravidez em estudo foi de  $10,1 \pm 6,4$  anos, variando entre inferior a 1 ano e

25 anos. Em 53% das gestações o diagnóstico de LES tinha sido estabelecido há mais de 10 anos, em 20% tinha sido estabelecido entre há 4 a 9 anos, em 25% tinha sido estabelecido entre há 1 e 4 anos e em apenas 2% gestações o diagnóstico tinha sido estabelecido há menos 1 ano. De ressaltar que em nenhuma gravidez o diagnóstico foi estabelecido no decorrer da mesma (**Gráfico 3**).

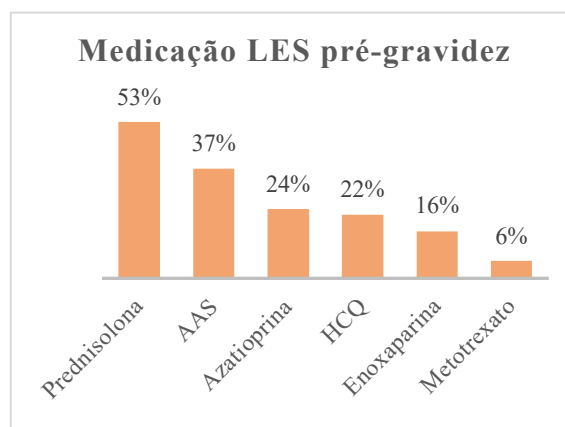
Índice Obstétrico	Frequência	% (n=51)
Gestações		
Primigestas	23	45%
Multigestas	28	55%
Abortos espontâneos prévio		
0	38	74%
1	9	18%
2	2	4%
3	2	4%
Mortes fetais prévias	3	6%
Mortes neonatais prévias	2	4%
Filhos com BAV	1	2%
Filhos anteriores com lúpus neonatal	1	2%

**Tabela 1:** História obstétrica das progenitoras

Nos 6 meses que antecederam a concepção, em 12% dos casos a doença encontrava-se ativa e em 88% em remissão. Relativamente aos antecedentes relacionados com LES, a destacar que em 20% das gestações as gestantes tinham o diagnóstico prévio de SAAF, em 10% das gestações tinham o diagnóstico prévio de nefrite lúpica e em 12% das gestações tinham o diagnóstico prévio de hipertensão arterial crónica.



**Gráfico 3** Duração de doença materna



**Gráfico 4** Medicação de controlo da doença pré-gravidez

A terapêutica pré-gravidez para controlo da doença assentava em diversos esquemas de fármacos imunossupressores, imunomoduladores, anti-reumáticos



modificadores da doença (DMARD's), corticóides, antiagregantes e/ou anticoagulantes. A mediana de número de fármacos prescritos foi de 2 fármacos, variando entre 0 a 5 fármacos. O esquema pré-gravidez era constituído por prednisolona em 53% dos casos, ácido acetilsalicílico (AAS) em 37% dos casos, azatioprina em 24% dos casos, hidroxicloroquina em 22% dos casos, enoxaparina em 16% dos casos e metotrexato em 6% dos casos (**Gráfico 4**). Previamente a 20% das gravidezes não era administrada qualquer terapêutica de controlo da doença.

Foi realizada consulta de aconselhamento pré-concepção em 22% das gravidezes.

### Dados da gravidez

As técnicas de procriação medicamente assistida foram implementadas em 8% das gestações, com recurso a fertilização in vitro (FIV). Na amostra incluiu-se uma gestação dupla e 50 gestações únicas (**Tabela 2**).

<b>Gravidez</b>	<b>Frequência</b>	<b>% (n=51)</b>
Espontânea	47	92%
FIV	4	8%
Única	50	98%
Gemelar	1	2%

**Tabela 2** Dados acerca da gravidez

Relativamente aos *outcomes* ecográficos, a média de percentil de peso na ecografia do 3º trimestre (31-33 semanas) foi de  $43,1 \pm 21,8$ , variando entre o percentil 1,6 e 93,4, sendo que em 8% das gravidezes o(s) feto(s) estavam no percentil de peso inferior a 10. Considerando todas as ecografias realizadas ao longo da gravidez, em 19% dos fetos foi documentada RCIU e em 8% das gravidezes foram documentadas alterações na ecografia *Doppler* das artérias uterinas, nomeadamente aumento da resistência ao fluxo sanguíneo nas artérias uterinas, com índice de pulsatilidade superior ao percentil 95. Foram ainda descritas outras alterações, tais como alterações na placenta em 6% das gestações, nomeadamente pequeno descolamento da placenta durante o 1º trimestre, placenta anterior de baixa inserção e placenta posterior alta com lobo acessório, bem como translucência da nuca superior ao percentil 95 em 6% dos fetos, dilatação pielocalicial em 2% feto, hidronefrose bilateral em 2% feto e quisto do plexo coroideu em 2% feto. O

ecocardiograma fetal foi realizado em 71% das gestações, não tendo sido documentadas alterações (**Tabela 3**).

<b>Ecografias</b>	<b>Freq. Absoluta</b>	<b>%</b>
Média percentil peso 3 <sup>o</sup> T ± DP	43,1 ± 21,8	NA
Mínimo	1,6	NA
Máximo	93,4	NA
<b>Alterações ecográficas</b>		
P<10 no 3 <sup>o</sup> T	4	8%*
P>90 no 3 <sup>o</sup> T	2	4%*
RCIU	10	19%*
Alt. Doppler art. uterinas	4	8%**
TN>95	3	6%*
Alt. Placenta	3	6%*
Dilatação pielocalicial	1	2%*
Hidronefrose bilateral	1	2%*
Quisto do plexo coroideu	1	2%*
<b>Ecocardiograma fetal</b>		
Realizado	37	71%*
Com alterações	0	0%*

**Tabela 3** Outcomes ecográficos (\*n=52; \*\*n=51, NA=não aplicável)

Relativamente às complicações do foro obstétrico, o diagnóstico de exacerbação de doença no decorrer da gravidez foi documentado em 24% das gestações, com manifestações nos variados órgãos e sistemas. Foram ainda descritas complicações hipertensivas, nomeadamente hipertensão arterial induzida pela gravidez em 8% das gestações e pré-eclâmpsia em 4% das gestações, sem registo de casos de eclâmpsia ou síndrome HELLP (**Tabela 4**).

<b>Complicações na gravidez</b>	<b>Frequência</b>	<b>% (n=51)</b>
Exacerbações	12	24%
<b>Complicações hipertensivas</b>		
Hipertensão induzida gravidez	4	8%
Pré-eclâmpsia	2	4%
Eclâmpsia	0	0%
HELLP	0	0%
<b>Complicações tromboembólicas</b>	0	0%

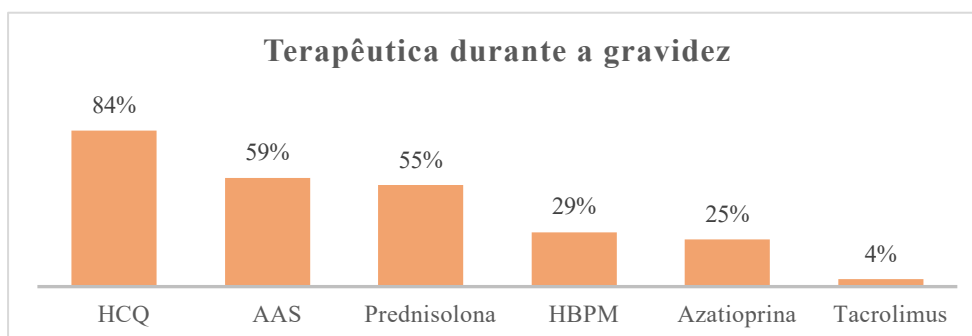
**Tabela 4** Complicações na gravidez

Relativamente às alterações analíticas registadas no decorrer da gravidez, foi documentada anemia em 16% das gestações, leucopenia em 6% gestações e ainda trombocitopenia em 6% gestações. Em todas as grávidas foi documentado o perfil auto-imune pelo menos uma vez ao longo da gravidez, pelo que os anticorpos anti-nucleares (ANA) eram positivos em 35% das gestações, os anticorpos anti-dsDNA eram positivos em 28% das gestações, os anticorpos anti-SSA eram positivos em 31% das gestações, os anticorpos anti-SSB eram positivos em 31% das gestações, pelo menos um dos AAF era positivo em 28% das gestações, os anticorpos anti-RNP eram positivos em 10% e foi documentada hipocomplementemia em 12% das gestações. Foi ainda descrita proteinúria na urina de 24 horas em 16% gestações (**Tabela 5**).

<b>Alterações laboratoriais</b>	<b>Frequência</b>	<b>% (n=51)</b>
Anemia	8	16%
Leucopenia	3	6%
Trombocitopenia	3	6%
ANA +	18	35%
Anti-dsDNA +	14	28%
Anti-SSA +	16	31%
Anti-SSB +	7	14%
AAF +	14	28%
Anti-RNP +	5	10%
Hipocomplementemia	6	12%
Proteinúria	8	16%

**Tabela 5** Alterações laboratoriais na gravidez

Relativamente à terapêutica de manutenção da doença no decorrer da gestação, a mediana do número de fármacos administrados foi de 3 fármacos, variando entre nenhum fármaco e 5 fármacos. Comparativamente à terapêutica pré-gravidez, foram igualmente utilizadas várias combinações de fármacos semelhantes, no entanto foram registadas

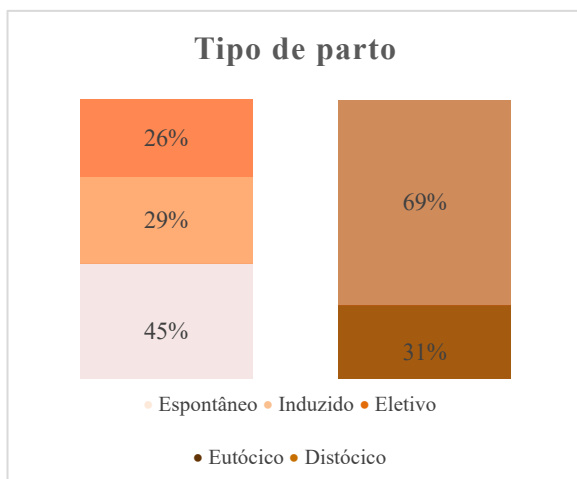


**Gráfico 5:** Terapêutica de manutenção na gravidez

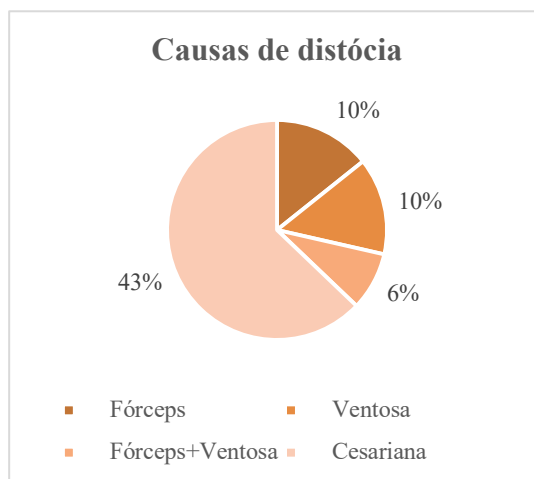
diferenças percentuais no uso de cada fármaco: a hidroxicloroquina foi administrada em 84% das gestações, a AAS em 59% das gestações, a prednisolona em 55% das gestações, a HBPM em 30% das gestações, a azatioprina em 25% e tacrolimus em 4% das gestações. Em 6% não foi utilizada qualquer tipo de terapêutica de manutenção de LES (**Gráfico 5**). Não foi realizada qualquer terapêutica de prevenção de lúpus neonatal dirigida ao feto.

### Dados do parto

A média da idade gestacional do parto foi de 38 semanas e 4 dias  $\pm$  1 semana e 3 dias, variando entre 34 semanas e 4 dias e 41 semanas. Verificou-se que 88% dos partos foram de termo e 12% dos partos pré-termo, não tendo sido registados partos pós-termo.



**Gráfico 6:** Classificação do parto



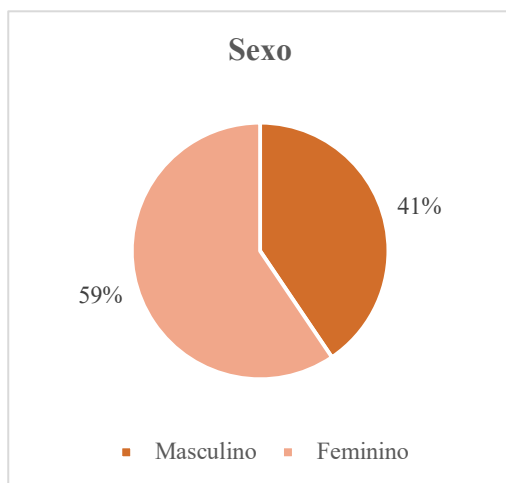
**Gráfico 7:** Causas de distócia

O trabalho de parto teve início espontâneo em 45% dos partos, enquanto que em 29% foi necessária a indução do mesmo, sendo que os restantes 26% correspondem a cesarianas eletivas, em que esta distinção não se aplica. Verificou-se ainda que 31% dos partos foram eutócicos e os restantes 69% foram distócicos (**Gráfico 6**). Os tipos de distócia foram diversos, nomeadamente cesariana (43%), fórceps (10%), ventosa (10%) e fórceps associados a ventosa (6%). Relativamente às cesarianas, ocorreu necessidade de conversão em cesariana em 17% dos partos e as restantes 26% decorreram de forma eletiva, tal como referido anteriormente (**Gráfico 7**).

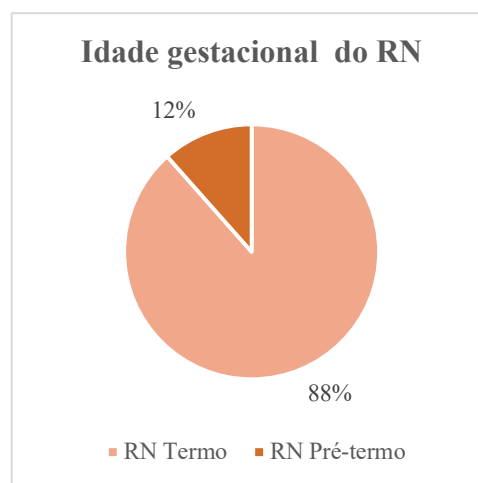
### Dados dos Recém-Nascidos

Relativamente aos 52 filhos de mães com LES, 59% destes pertenciam ao sexo feminino, enquanto que 41% pertenciam ao sexo masculino (**Gráfico 8**). De acordo com

os dados referentes ao parto, 88% dos RN são de termo e 12% dos RN são pré-termo, não se tendo verificado nenhum parto após a 42<sup>a</sup> semana de gestação (**Gráfico 9**).



**Gráfico 8:** Sexo dos recém-nascidos



**Gráfico 9:** Idade gestacional do recém-nascido

A média de peso dos RN à nascença foi de  $2968 \pm 462$  gramas, variando entre 1920 gramas e 3845 gramas, sendo possível classificar 83% destes como peso adequado à IG, 17% como peso leve para a IG e 15% como baixo peso independentemente da IG, ou seja, abaixo das 2500g. Não se verificou a existência de RN grandes para a IG, peso inferior a 1500g ou peso inferior a 1000g. Relativamente à restante somatometria aquando do nascimento, a média do comprimento dos RN da amostra foi de  $47,8 \pm 3,0$  cm, variando entre 33cm e 51,5cm, enquanto que a média do perímetro cefálico foi de  $34,4 \pm 2,4$  cm, variando entre 30cm e 47cm (**Tabela 6**).

<b>Peso</b>	<b>Frequência</b>	<b>% (n=52)</b>
AIG	43	83%
LIG	9	17%
GIG	0	0%
Baixo peso	8	15%
Muito baixo peso	0	0%
Extremo baixo peso	0	0%

<b>Somatometria</b>	<b>Média ± DP</b>
Peso	$2968 \pm 462$ g
Comprimento	$48 \pm 3$ cm
Perímetro cefálico	$34 \pm 2$ cm

**Tabela 6:** Somatometria dos recém-nascidos. DP=desvio padrão

Em relação aos primeiros minutos de vida, a mediana do índice APGAR no 1<sup>o</sup> minuto foi de 9 pontos, com um valor mínimo de 4 pontos e máximo de 10 neste mesmo

score. Ao 5º minuto de vida, a mediana foi de 10 pontos, com um valor mínimo de 5 pontos e máximo de 10. Foi calculado o índice APGAR ao 10º minuto em apenas um dos recém-nascidos, com 10 pontos respectivamente.

Relativamente à necessidade de manobras especiais de reanimação, foi necessária a utilização de *Neopuff* e administração de oxigénio em 8% dos RN analisados. Não se verificaram anomalias no cordão umbilical, no entanto foi recolhido sangue para gasimetria arterial em 40% dos RN, sendo que apenas 2% destes apresentava acidemia mista. A placenta foi enviada para anatomia patológica em 8% dos casos, não estando discriminados os resultados nos respetivos processos. No entanto foi possível identificar alterações macroscópicas em 4% das placentas, sendo apenas especificadas quais num dos casos, nomeadamente placenta com um lobo acessório.

Os recém-nascidos foram maioritariamente internados no berçário juntamente com as suas progenitoras, no entanto 10% destes necessitaram de monitorização que implicava internamento na unidade de cuidados especiais ao recém-nascidos (UCIN), em que 6% destes necessitaram de cuidados intermédios e 4% destes de cuidados intensivos. A média de duração de internamento dos recém-nascidos, independentemente do local, foi de  $78,7 \pm 36,4$  horas, com uma duração mínima de 48 horas e máxima de 200 horas. O internamento teve uma duração superior a 72 horas em 33% dos recém-nascidos (**Tabela 7**).

<b>Internamento</b>	<b>Frequência</b>	<b>% (n=52)</b>
<b>Local de internamento</b>		
Berçário	47	90%
Unidade cuidados intermédios	3	6%
Unidade cuidados intensivos	2	4%
<b>Duração do internamento</b>		
>72h	17	33%

**Tabela 7:** Dados relativos ao internamento dos recém-nascidos

Ao exame objetivo, foram documentadas diversas alterações nos diversos órgãos e sistemas dos recém-nascidos analisados. A nível dermatológico, foi descrito exantema em 2% dos RN, caracterizado no processo como “lesões maculares eritematosas na face de possível etiologia auto-imune”; icterícia em 31% dos RN, com diferente extensão rostro-caudal; não foram documentadas petéquias ou equimoses. Relativamente ao sistema cardio-pulmonar, foi documentado um sopro sistólico de grau 2 no foco

tricúspide em 2% dos RN; dificuldade respiratória, caracterizada por gemido e polipneia, em 2% dos RN; não foi documentada bradicardia. Foram descritas alterações neurológicas, nomeadamente fraca sucção (8%), fraca marcha (17%), fracos pontos cardíacos (10%), tremores (4%) e extensão dos membros inferiores (2%). Não foram descritas alterações gastrointestinais, nomeadamente hepatomegália, nem malformações congénitas *major*. Foram ainda descritas outras alterações, nomeadamente freio curto da língua (8%), hipospádias (2%), edema generalizado (2%) e hérnia da parede abdominal localizada na linha média (2%) (Tabela 8)

Alterações exame objetivo	Frequência	% (n=52)
Dermatológicas		
Exantema	1	2%
Icterícia	16	31%
Petéquias, equimoses	0	0%
Cardio-pulmonares		
Bradicardia	0	0%
Sopros cardíacos	1	2%
SDR	1	2%
Gastroenterológicas		
Hepatomegália	0	0%
Neurológicas		
Fraca sucção	4	8%
Fraca marcha	9	17%
Fracos pontos cardíacos	5	10%
Tremores	2	4%
Extensão MI	1	2%
Malformações congénitas <i>major</i>	0	0%
Outros		
Hipospádias	1	2%
Freio curto língua	4	8%
Edema	1	2%
Hérnia parede abdominal	1	2%

**Tabela 8:** Alterações ao exame objetivo dos recém-nascidos

Relativamente à abordagem clínica durante o internamento, em parte dos RN foram requisitados exames complementares de diagnóstico, nomeadamente análises laboratoriais, eletrocardiograma, ecocardiograma e ecotransfontanelar. No que concerne às análises laboratoriais, em 83% dos RN foram realizados hemograma e leucograma, que revelaram anemia em 5% dos casos e leucopenia em 19% dos casos; em 81% dos RN

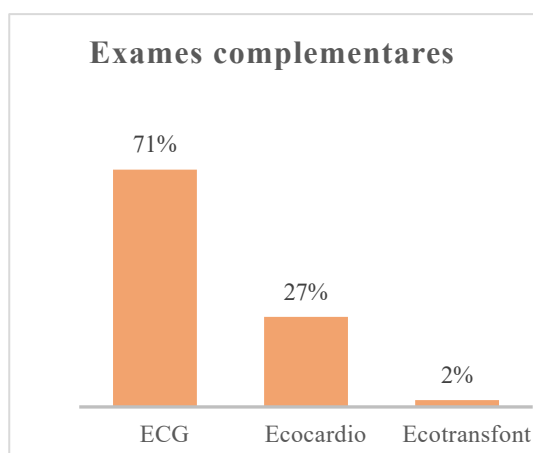
foram quantificadas as plaquetas, revelando um caso de trombocitopenia; em 40% dos RN foi avaliado o perfil hepático, que revelou hiperbilirrubinemia em 48% dos casos, aumento das transaminases em 14% dos casos e aumento da gama-glutamil-transferase em 5% dos casos; a glicemia foi quantificada em 44% dos RN, dos quais 13% apresentavam hipoglicemia. Em relação ao perfil auto-imune, foram doseados anticorpos em 10% dos recém-nascidos, sendo que em 60% destes pelo menos um dos anticorpos doseados foi positivo: o anticorpo ANA foi positivo em 75% dos 4 doseamentos realizados em diferentes RN, o anticorpo anti-dsDNA foi positivo em 50% dos 2 doseamentos realizados em diferentes RN, os anticorpos anti-SSA/SSB foram positivos em 20% dos 5 doseamentos realizados em diferentes RN e os AAF foram negativos no único doseamento realizado. Foi ainda solicitado o doseamento do complemento em 2% dos recém-nascidos, que revelou hipocomplementemia, nomeadamente, diminuição do C3 e CH50 (**Tabela 9**).

<b>Análises laboratoriais</b>	<b>Frequência</b>	<b>%</b>
Hemograma	43	83% <sup>a</sup>
Anemia	2	5% <sup>b</sup>
Leucograma	43	83% <sup>a</sup>
Leucopenia	8	19% <sup>b</sup>
Plaquetas	42	81% <sup>a</sup>
Trombocitopenia	1	2% <sup>c</sup>
Perfil hepático	21	40% <sup>a</sup>
Aumento transaminases	3	14% <sup>d</sup>
Hiperbilirrubinemia	10	48% <sup>d</sup>
Aumento GGT	1	5% <sup>d</sup>
Doseamento anticorpos	5	10% <sup>a</sup>
Anticorpos positivos	3	60% <sup>e</sup>
ANA positivo	3	75% <sup>f</sup>
anti-dsDNA positivo	1	50% <sup>c</sup>
SSA positivo	1	20% <sup>e</sup>
SSB positivo	1	20% <sup>e</sup>
AAF positivo	0	0% <sup>g</sup>
Doseamento complemento	1	2% <sup>a</sup>
Hipocomplementemia	1	100% <sup>g</sup>
Medição glicemia	23	44% <sup>a</sup>
Hipoglicemia	3	13% <sup>h</sup>

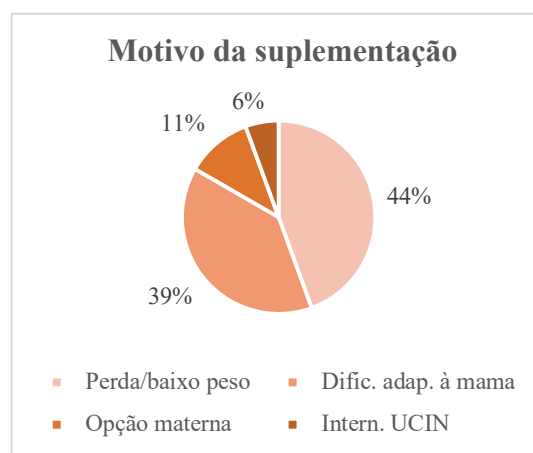
**Tabela 9:** Análises laboratoriais requisitadas e resultados (<sup>a</sup>n=52; <sup>b</sup>n=43; <sup>c</sup>n=2; <sup>d</sup>n=21; <sup>e</sup>n=5; <sup>f</sup>n=4; <sup>g</sup>n=1; <sup>h</sup>n=23)



O ECG foi requisitado em 71% dos RN, não tendo sido encontradas alterações relacionadas com a condução aurículo-ventricular, no entanto foram descritas outras alterações em 4% dos exames, nomeadamente “ECG predomínio direito moderado” e “Inversão onda T em V1 e V2”. Em 27% dos RN foi ainda realizado ecocardiograma, em que 36% destes revelaram *foramen ovale* patente. Apenas 2% dos RN realizou ecotransfontanelar, que revelou “discreta hiperecogenicidade dos vasos lentículo-estriados” (**Gráfico 10**).



**Gráfico 10:** Outros exames complementares realizados



**Gráfico 11:** Motivos de necessidade de suplementação

Em relação à alimentação, 65% estiveram sob aleitamento materno exclusivo, enquanto que os restantes 35% necessitaram de suplementação, sendo que a 89% destes foi administrado leite adaptado e em 11% destes foi administrado leite adaptado em conjunto com leite especial para prematuros. Os motivos para necessidade de suplementação foram diversos, nomeadamente uma perda de peso superior a 10% e/ou baixo peso à nascença (44%), RN com dificuldade de adaptação à mama (39%), opção materna em não amamentar (11%) e por internamento na UCIN (6%) (**Gráfico 11**).

Relativamente a terapêutica realizada durante o internamento, 19% dos RN foram submetidos a fototerapia e apenas 2% necessitou de oxigenoterapia. Não foi necessário administrar surfatante, captopril, digoxina, hemoderivados, corticoides, plasmaferese, imunoglobulina, realizar ventilação artificial ou até implantação de pacemaker.

Após a alta dos RN, 27% destes ficaram com seguimento na consulta de cardiologia pediátrica, 12% destes com seguimento na consulta de neonatologia, 4% deste com seguimento na consulta de uropatias, 2% com seguimento na consulta de cirurgia pediátrica, 2% com seguimento na consulta de pediatria do hospital de Santa Maria e 2% com seguimento na consulta de neuroftalmologia (**Gráfico 12**). Foram ainda prescritos exames complementares de diagnóstico a serem realizados após a alta, sendo que em 4%

dos RN foi requisitado um ECG, sendo um aos 7 dias de vida e outro aos 6 meses de vida, a 2% dos RN foi prescrito ecocardiograma entre os 9 e 12 meses de vida e a 2% dos RN foi requisitada uma ecotransfontanelar às 6 semanas de vida.

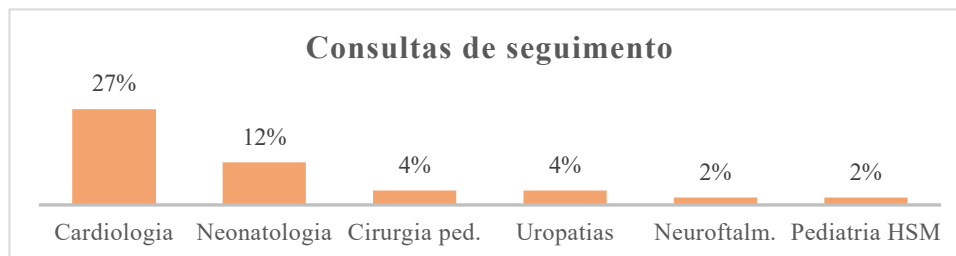


Gráfico 12: Consultas de seguimento após a alta clínica

### Associações com prematuridade em filhos de mulheres com LES

Analisou-se ainda a possibilidade de algumas variáveis apresentarem correlação estatisticamente significativa com a prematuridade em filhos de mulheres com LES, pelo que se comparou o grupo de RN pré-termos com o grupo de RN de termo, relativamente a vários *outcomes* pré-gravidez e da gravidez.

Em relação aos *outcomes* pré-gravidez, verificou-se uma correlação estatisticamente significativa em relação à idade materna ( $p < 0,001$ ), sendo que a média de idade materna do grupo de RN pré-termo foi de  $25,2 \pm 5,2$  anos e a média de idade materna do grupo de RN de termo foi de  $34,9 \pm 4,7$  anos. Não se encontrou correlação estatisticamente significativa em relação aos restantes *outcomes* analisados, nomeadamente etnia, atividade da doença pré-gravidez, diagnóstico de hipertensão arterial pré-gravidez, diagnóstico prévio de nefrite lúpica, diagnóstico prévio de SAAF, antecedentes de aborto espontâneo, antecedentes de morte fetal, antecedentes de morte neonatal, antecedentes de filho com lúpus neonatal e consulta pré-concepção.

No que concerne aos *outcomes* da gravidez, verificou-se uma correlação estatisticamente significativa em relação à administração de prednisolona na gravidez ( $p < 0,05$ ), sendo que este fármaco foi administrado em 48% das gestações do grupo de RN termo e em 100% das gestações de RN pré-termo. Não se verificou correlação estatisticamente significativa em relação às restantes variáveis analisadas, nomeadamente anemia materna, leucopenia materna, trombocitopenia materna, ANA maternos positivos, anticorpos anti-dsDNA maternos positivos, anticorpos anti-SSA maternos positivos, anticorpos anti-SSB maternos positivos, anticorpos anti-RNP maternos positivos, AAF maternos positivos, hipocomplementemia materna, proteinúria materna, exacerbações

durante a gestação, pré-eclâmpsia, picos hipertensivos, RCIU, não administração de terapêutica, administração de hidroxicloroquina, azatioprina, AAS, HBPM e tacrolimus.

#### Associações com RN leves para a idade gestacional filhos de mulheres com LES

Avaliou-se igualmente a possibilidade de algumas variáveis apresentarem correlação estatisticamente significativa com o peso à nascença em filhos de mulheres com LES, pelo que se comparou, relativamente a vários *outcomes* pré-gravidez e da gravidez, o grupo de RN leves para a idade gestacional com o grupo de RN com peso adequado à idade gestacional.

Em relação aos *outcomes* pré-gravidez, verificou-se uma correlação estatisticamente significativa em relação à etnia materna ( $p < 0,05$ ), sendo que, no grupo de RN AIG, 98% das progenitoras eram caucasianas e 2% de raça negra, enquanto que no grupo de RN LIG, 78% das progenitoras eram caucasianas e 22% de raça negra. Não se encontrou correlação estatisticamente significativa em relação aos restantes *outcomes* analisados, nomeadamente idade materna, atividade da doença pré-gravidez, diagnóstico de hipertensão arterial pré-gravidez, diagnóstico prévio de nefrite lúpica, diagnóstico prévio de SAAF, antecedentes de aborto espontâneo, antecedentes de morte fetal, antecedentes de morte neonatal, antecedentes de filho com lúpus neonatal e consulta pré-concepção. No que concerne aos *outcomes* da gravidez, verificou-se uma correlação estatisticamente significativa em relação à hipocomplementemia materna ( $p < 0,05$ ), ocorrendo em 7% das gestações do grupo de RN AIG e em 33% das gestações de RN LIG. Verificou-se igualmente correlação estatisticamente significativa em relação com as gestações complicadas com RCIU ( $p < 0,01$ ), ocorrendo em 12% das gestações do grupo de RN AIG e em 56% das gestações de RN LIG. Não se verificou correlação estatisticamente significativa em relação às restantes variáveis analisadas, nomeadamente anemia materna, leucopenia materna, trombocitopenia materna, ANA maternos positivos, anticorpos anti-dsDNA maternos positivos, anticorpos anti-SSA maternos positivos, anticorpos anti-SSB maternos positivos, anticorpos anti-RNP maternos positivos, AAF maternos positivos, proteinúria materna, exacerbações durante a gestação, pré-eclâmpsia, picos hipertensivos, não administração de terapêutica, administração de hidroxicloroquina, azatioprina, AAS, prednisolona, HBPM e tacrolimus.

## Discussão

O presente estudo foi realizado com o âmbito de caracterizar os *outcomes* obstétricos e neonatais de 51 gestações e 52 recém-nascidos respetivamente, acompanhados num centro terciário universitário português, num período compreendido de 5 anos, bem como aferir possíveis associações entre as variáveis analisadas durante a gestação com a prematuridade e peso dos RN ao nascimento. Segundo a literatura, ao longo dos anos, os *outcomes* obstétricos das mulheres com LES têm melhorado substancialmente, graças ao diagnóstico precoce e ao seguimento apropriado da doença, tanto no período pré-concepção como durante a gestação, que resultam igualmente em melhores *outcomes* neonatais relativamente aos filhos de mães com LES. No entanto, continua a verificar-se maior risco de complicações em comparação com a população em geral.<sup>1,6</sup>

Em relação à caracterização da amostra materna no estudo realizado, a média da idade materna da amostra foi de  $33,8 \pm 5,7$  anos, tendo se verificado que no grupo de progenitoras de RN pré-termo a média de idade era significativamente inferior ao grupo das progenitoras de recém-nascidos de termo. Estes resultados contrariam um estudo prospetivo publicado recentemente, em que apesar da média de idade materna ser semelhante ao do nosso estudo ( $33,9 \pm 4,6$  anos), não foi demonstrada diferença significativa entre a idade materna do grupo de RN pré-termo em relação aos de termo.<sup>8</sup> Um estudo mais antigo aferiu igualmente uma possível associação entre a idade materna mais jovem e a prematuridade em gestações de mulheres com LES.<sup>24</sup> No que concerne à etnia materna, vários estudos apontam para uma maior incidência de lúpus na população negra comparativamente à caucasiana, bem como maior risco de complicações obstétricas e neonatais neste grupo.<sup>25,26</sup> *M. Clowse et al.* referem que progenitoras negras apresentam com maior frequência complicações hipertensivas, nomeadamente pré-eclâmpsia, partos pré-termo e RCIU, o que está intimamente relacionado com a maior incidência e gravidade da nefrite lúpica nestes grupos.<sup>27</sup> No estudo presente, apesar de apenas 6% das progenitoras serem negras, verificou-se um aumento significativo de RN LIG neste grupo, em comparação com as restantes progenitoras caucasianas, sem correlação estatística com as restantes variáveis, nomeadamente prematuridade, complicações hipertensivas ou nefrite lúpica.

De modo a diminuir o risco de complicações maternas ou perinatais, a literatura recomenda o aconselhamento pré-concepção em todas as mulheres com LES que tenham

o desejo de engravidar. Esta intervenção tem o intuito de identificar os fatores de risco para desfechos maternos-fetais e neonatais adversos no contexto de LES, através da avaliação do perfil imunológico, caracterização de história obstétrica pregressa, identificação de SAAF, lesão de órgão (principalmente rim e SNC), atividade da doença e terapêutica pré-gravidez, de modo como definir o *timing* mais adequado para a concepção, implementar estratégias preventivas apropriadas e proporcionar um seguimento multidisciplinar obstétrico e perinatal adequado.<sup>10, 25, 26</sup> Na amostra analisada no presente estudo, o aconselhamento pré-concepção foi realizado em apenas 22% das gestações e, apesar desta variável não ter sido incluída em estudos semelhantes, parece-nos um valor reduzido dadas as recomendações atuais, o que sugere a necessidade de uma maior sensibilização relativamente à sua importância junto da comunidade médica (cuidados primários e especializados) e das doentes em idade fértil. Em relação à atividade da doença, as *guidelines* atuais recomendam remissão da atividade da doença pelo menos nos seis meses que antecedem a concepção, uma vez que a doença ativa foi associada a um aumento do risco de exacerbações ao longo da gravidez, complicações hipertensivas, RN pré-termo e RN LIG.<sup>10</sup> No estudo presente, 88% das gestantes tinham doença em remissão nos seis meses que antecederam a concepção; no entanto não se verificou relação entre a atividade da doença e prematuridade ou baixo peso ao nascimento entre filhos de mulheres com LES, contrariamente a estudos prospetivos semelhantes publicados recentemente, que demonstraram relação entre doença ativa e RN pré-termo.<sup>8, 28</sup> De igual modo, a otimização terapêutica pré-concepção assume um papel de destaque na diminuição de riscos materno-fetais e neonatais, pelo é fundamental ajuste da medicação dirigida à doença e cessação de fármacos com potencial teratogénico três a seis meses antes da concepção, nomeadamente ciclofosfamida, leflunomida, metotrexato, micofenolato de mofetil e varfarina<sup>29, 30</sup> No estudo presente, foi administrado um fármaco com potencial teratogénico, nomeadamente o metotrexato, nos seis meses que antecederam 3 das gestações. No entanto, não foram descritas malformação *major* fetais/neonatais atribuíveis à administração deste fármaco, nomeadamente alterações SNC (meningomielocelo, anencefalia, hidrocefalia, braquicefalia), osteo-esqueléticas (braquicefalia e outras alterações dos ossos do crânio, antebrasos curtos, hipoplasia tibia e perónio, fenda palatina, micrognatia e retrognatia) ou cardíacas (defeitos do septo auricular e ventricular, tetralogia de Fallot, esteno da veia pulmonar).<sup>31, 32</sup>

Segundo as *guidelines* internacionais da *European League Against Rheumatism* (EULAR) 2016 e recomendações nacionais, o acompanhamento pré-natal deve ser

realizado por uma equipa multidisciplinar, em estreita colaboração entre a obstetrícia, reumatologia, nefrologia e pediatria, de modo a possibilitar uma completa colheita de história clínica e exame físico a cada consulta, requisição de análises sanguíneas, incluindo perfil autoimune, e de urina seriadas, bem como uma vigilância ecográfica cuidada, que deve incluir ecocardiograma fetal a partir das 16 semanas de gestação, avaliação do perfil biofísico e de crescimento fetal e ainda exame *doppler* das artérias umbilicais e uterinas a partir da 20-24 semanas de gestação.<sup>10, 26</sup> Esta vigilância apertada é fundamental para reconhecer precocemente possíveis preditores de maus *outcomes* maternos-fetais e neonatais, tais como exacerbações da doença, nefrite lúpica ativa, proteinúria, trombocitopenia, AAF positivos, anticorpos anti-dsDNA positivos, anticorpos anti-SSA/SSB positivos, hipocomplementemia, HTA, RCIU, alterações na ecografia *doppler* das artérias uterinas (aumento da resistência ao fluxo sanguíneo nas artérias uterinas) e/ou alterações na condução aurículo-ventricular fetal.<sup>10, 25, 30</sup> *M. Deguchi et al.* (2018), num estudo prospetivo recente, descreveu a associação entre a prematuridade e alguns destes preditores, nomeadamente SAAF, AAF positivos, hipocomplementemia e leucopenia materna.<sup>8</sup> No presente estudo, constatou-se apenas a associação entre a hipocomplementemia materna no decorrer da gestação e RN LIG, o que contraria a literatura mais recente, que apenas descreve associação entre esta variável e a prematuridade.<sup>8, 29, 30</sup> Verificou-se igualmente a expectável relação entre gestações complicadas com restrição de crescimento intra-uterino e recém-nascidos LIG. As exacerbações ocorreram 24% das gestações; no entanto não foi possível associar as exacerbações de doença com a prematuridade ou baixo peso à nascença. A literatura reporta discrepâncias nos resultados obtidos por diferentes autores, que variam entre 7 e 67%, o que pode estar relacionado com o facto de estudos utilizarem diferentes definições de crise lúpica e a ocorrência de alterações fisiológicas da gravidez que se confundem com esta.<sup>33</sup>

A grávida deve ainda ser alertada em relação à importância de não descontinuar a terapêutica de manutenção, o que ocorre muitas vezes por receio de fetotoxicidade, pelo que o médico obstetra deverá então adequar o esquema terapêutico com fármacos aprovados para uso durante a gravidez.<sup>1, 2, 10</sup>

A hidroxicloroquina é um fármaco bastante utilizado para controlo de doença durante a gestação, na medida em que tem um perfil considerado seguro, associado ainda a possíveis efeitos preventivos no que concerne ao bloqueio aurículo-ventricular congénito, um dos potenciais efeitos adversos dos anticorpos que migram para o feto

através da placenta, sendo que alguns estudos reportam ainda efeito terapêutico desta mesma condição, bem como efeitos na diminuição da prematuridade e RCIU, devido a possíveis efeitos imunomoduladores e anti-trombóticos/plaquetários nas mulheres com SAAF.<sup>2, 11, 34</sup> Em estudos recentes verificou-se a utilização crescente deste fármaco: um estudo retrospectivo holandês (2017) reporta a administração de hidroxicloroquina em 16% das gestações até 2008 e em 58% das gestações após 2008;<sup>1</sup> em Portugal, um estudo realizado no Hospital de São João entre 2000 e 2008, reporta igualmente uma administração deste fármaco em apenas 18,4% das gestações.<sup>35</sup> No estudo presente, este fármaco foi administrado em 84% das gestações, uma percentagem considerável, no entanto de difícil de comparação, uma vez que apenas foram incluídas gestações que resultaram em nado-vivo, não incluindo abortos e mortes fetais como nos estudos citados; ainda assim parece-nos importante ressaltar o facto de que não foram relatados defeitos na condução aurículo-ventricular em nenhum feto/RN na amostra analisada. Não foi ainda possível estabelecer uma relação estatística entre o grupo de RN pré-termo ou RN LIG com a não administração deste fármaco, como descrito em estudos prévios.<sup>34, 36</sup>

Os tacrolimus e as ciclosporinas também são considerados fármacos seguros durante a gravidez. A azatioprina pode igualmente ser utilizada, no entanto com a ressalva de que doses mais elevadas podem estar associadas a citopenias fetais e supressão imunológica, bem como alterações no desenvolvimento neurocognitivo da criança, pelo que a literatura alerta para a necessidade de estudos adicionais relativamente ao uso deste fármaco na gravidez.<sup>25</sup> Os fármacos anti-inflamatórios não esteroides são geralmente utilizados durante a gravidez, excepto no 3º trimestre, devido ao risco de encerramento do ducto arterial, oligoâmnios, discrasia hemorrágica e/ou insuficiência renal neonatal. Baixas doses de ácido acetilsalicílico são consideradas seguras, pelo que este fármaco é frequentemente utilizado em mulheres com SAAF ou AAF positivos, em possível associação com heparina baixo peso molecular.<sup>2, 10, 11, 26</sup>

A terapêutica com glicocorticóides pode ser utilizada na gravidez, tanto no tratamento de manutenção como em pulsos durante as exacerbações, no entanto raramente pode associar-se a hipertensão arterial, pré-eclâmpsia, diabetes gestacional, rotura prematura de membranas, insuficiência útero-placentária e RCIU, bem como aumento moderado (risco de 1,7) da incidência de fenda lábio-palatina.<sup>26</sup> *M. Deguchi et al.* (2018) sugere ainda que o uso de doses de prednisolona superiores a > 14 mg/dia ao longo da gestação podem estar associados a prematuridade.<sup>8</sup> No estudo presente

verificou-se igualmente relação entre a administração de glicocorticóides e RN pré-termo, independentemente da dose utilizada.

A literatura refere taxas de cesarianas superiores em gestações LES.<sup>26</sup> Segundo um relatório de 2016, referente à área materna e neonatal da UCF Lisboa Norte, em relação ao total de partos que decorreram nesse mesmo ano no HSM, 47% foram eutócicos, 24% cesariana, 16% ventosa, 8% fórceps e 2% sequencial.<sup>37</sup> Apesar de não ser possível estabelecer comparações estatísticas, uma vez que o relatório referido apenas abrange parte do período compreendido no estudo presente, de ressaltar apenas a percentagem de cesarianas é superior na população LES comparativamente à população total do relatório referido (43% vs. 24%).

No que concerne aos RN filhos de mães com LES, existem várias complicações que se podem associar à doença materna, nomeadamente a prematuridade, o baixo peso para a idade gestacional e o lúpus neonatal, sendo que, estudos recentes, apontam ainda para complicações a longo prazo relacionadas com disfunção do neurodesenvolvimento destas crianças. Estas complicações estão intimamente relacionadas com mecanismos fisiopatológicos inerentes à própria doença, que ainda não são completamente compreendidos, características maternas pré-gravidez e complicações da gestação.<sup>3, 11, 38</sup>

Dados recentes publicados no *Lancet* (2019) reportam uma taxa global de recém-nascidos prematuros de 10,4% (5-9% na Europa), que contrasta com os 30-33% reportados na literatura em relação à população global de filhos de mães com LES.<sup>1, 39, 40</sup> Na amostra do estudo presente, verificou-se que apenas 12% dos recém-nascidos eram pré-termo, uma percentagem substancialmente inferior aos valores reportados na literatura em relação à população global com LES, sendo ligeiramente superiores aos verificados atualmente na Europa relativamente a todas as causas. Estes resultados superaram ainda valores obtidos num estudo português realizado num centro terciário do Porto em 2009, que reportou 41% de RN pré-termo numa amostra de filhos de mães com LES, com uma idade gestacional mínima de 32 semanas.<sup>35</sup> De ressaltar ainda o facto positivo de que o RN mais prematuro nasceu com 34 semanas e 4 dias de idade gestacional, já que a prematuridade entre as 34-37 semanas acarreta substancialmente menos riscos neonatais em relação a prematuros com menos de 34 semanas de idade gestacional. Ainda assim, as taxas de mortalidade e morbidade em recém-nascidos prematuros tardios são superiores em relação aos de termo, podendo desenvolver mais frequentemente complicações neonatais tais como hipotermia, hipoglicemia, sepsis neonatal, dificuldades em estabelecer alimentação oral, icterícia com necessidade de



fototerapia, enterocolite necrosante, hemorragia periventricular, leucomalácia periventricular e síndrome de dificuldade respiratória, pelo que estas variáveis foram incluídas na avaliação dos RN no estudo presente. A literatura refere ainda associação com alterações do neurodesenvolvimento a longo prazo.<sup>21, 41</sup>

As alterações na circulação útero-placentar verificadas em mães com LES, especialmente no subgrupo de mães com SAAF e/ou hipertensão, podem comprometer a entrega de oxigénio e nutriente ao feto. Este mecanismo fisiopatológico parece assumir um papel fundamental no desenvolvimento de RCIU, o que aumenta o risco de baixo peso em filhos de mães com LES.<sup>11, 29</sup> A taxa de recém-nascidos LIG na população em geral é de cerca de 10%;<sup>39</sup> no estudo presente verificou-se que 17% dos recém-nascidos eram leves para a idade gestacional, valor que se encontra de acordo com os resultados obtidos em estudos prévios em filhos de mães com LES (10-30%).<sup>3</sup> Deste modo, é fundamental realizar uma cautelosa avaliação somatométrica de modo a identificar estes RN, já que o baixo peso para a idade gestacional está associado a um aumento do risco de problemas ao nascimento, tais como acidose respiratória e metabólica, asfixia, hipoxia, hipotensão, hipotermia, hipoglicemia, policitemia, síndrome de aspiração meconial e hipertensão pulmonar persistente do RN.<sup>21</sup>

O lúpus neonatal é uma síndrome rara, que ocorre em apenas 1–2% dos recém-nascidos/lactentes com autoanticorpos maternos positivos, com predomínio pelo sexo feminino (2:1), que, no entanto, julga-se que possa estar sub-diagnosticada, já que as manifestações podem mimetizar muitas outras patologias neonatais. A literatura reporta ainda uma incidência superior (10-15%) em recém-nascidos de progenitoras com antecedentes de filhos com lúpus neonatal.<sup>42, 43</sup> O diagnóstico de lúpus neonatal assenta na presença de anticorpos anti-Ro/SS-A ou anti-La/SS-B durante a gravidez, associada à presença de um bloqueio aurículo-ventricular no feto ou recém-nascido, e/ou manifestações cutâneas, hepatobiliares ou hematológicas características desta síndrome em recém-nascidos filhos de mães com patologia auto-imune (mais frequentemente LES e/ou Sjogren), sem outra explicação aparente.<sup>44</sup> Julga-se que a fisiopatologia associada a esta condição consista na possibilidade dos auto-anticorpos IgG maternos, nomeadamente anti-Ro/SS-A e anti-La /SS-B, atravessarem a circulação placentar e ligarem-se aos tecidos do feto/recém-nascido, o que pode causar complicações na vida fetal e pós-natal, que podem envolver vários órgãos e sistemas, com diferentes graus de gravidade e reversibilidade.<sup>6</sup> Atualmente verificou-se a implicação de outros intervenientes na patogénese do lúpus neonatal, nomeadamente os anticorpos anti-RNP e as proteínas dos

canais de cálcio.<sup>43</sup> Contudo, não existe um padrão específico de anticorpos maternos que nos permita prever o desenvolvimento de lúpus neonatal no recém-nascido, nem uma titulação dos mesmos a partir da qual seja mais provável o envolvimento cardíaco, a manifestação com pior prognóstico. As lesões dermatológicas, hepatobiliares e hematológicas são reversíveis e auto-limitadas, uma vez que desaparecem à medida que os anticorpos maternos são removidos da circulação do recém-nascido/lactente, o que ocorre geralmente até aos 12 meses de vida.<sup>45</sup>

O envolvimento cutâneo ocorre em cerca de 70% dos RN afetados, manifestando-se geralmente por máculas ou placas eritematosas anulares, que surgem mais frequentemente na cabeça (“em borboleta”) e pescoço, com possibilidade de extensão ao resto do corpo, sendo geralmente fotossensíveis. Estas lesões podem surgir desde o nascimento (apenas em 20% dos casos) até às 20 semanas de vida, sendo mais frequente o seu aparecimento após as primeiras 4 semanas de vida.<sup>44, 45</sup> Na literatura estão ainda descritos outros tipos de alterações dermatológicas menos comuns, tais como erosões, alopecia, vitiligo, cutis marmorata, telangiectasias congénitas ou alterações morfeia-like.<sup>46</sup> Apesar da resolução espontânea em maioria dos casos, recomenda-se uma vigilância das lesões, sendo que estudos recentes realçam a importância da proteção UV em detrimento da administração de corticóides ou hidroxiquina.<sup>44</sup> No estudo presente, foi descrito um rash caracterizado como “lesões maculares eritematosas na face de possível etiologia auto-imune”, no entanto, após análise do perfil imunológico deste RN, verificou-se que os anticorpos ANA, anti-SSA, anti-SSB e dsDNA eram negativos. Ainda assim não é possível excluir lúpus neonatal, uma vez que estudos recentes associaram a presença isolada do anticorpo anti-RNP às manifestações dermatológicas, anticorpo este que não foi doseado neste recém-nascido.<sup>43</sup> Desta forma, torna-se fundamental realçar a importância de analisar o perfil autoimunes destes RN, já que as características morfológicas das lesões dermatológicas são variadas e pouco específicas, fazendo diagnóstico diferencial com muitas outras etiologias (dermatite seborreica, tinea capitis, telangiectasias palpebrais, eritema multiforme, entre outras).<sup>47</sup> De ressaltar ainda a importância do seguimento após o internamento no berçário/UCIN, já que estas lesões surgem mais frequentemente após as 4 semanas de vida, como referido anteriormente.<sup>44</sup> Uma vez que apenas foi possível aceder aos registos de internamento dos recém-nascidos no presente estudo, lesões associadas a lúpus neonatal que tenham surgido na amostra estudada, após este período, não foram documentadas.

O envolvimento cardíaco ocorre em cerca de 60% dos RN afetados, manifestando-se geralmente através de um BAV de 1º, 2º ou 3º grau. Esta condição que pode ser detetada durante a vida intra-uterina, através do ecocardiograma fetal a partir das 16 semanas de gestação, no entanto em 2% dos casos é possível que se desenvolva durante o primeiro mês de vida. Esta condição acarreta maior gravidade comparativamente às restantes manifestações de lúpus neonatal, uma vez que está associada a uma mortalidade de cerca de 17% e necessidade de implantação de pacemaker até 70% desde o nascimento até aos 10 anos de idade.<sup>2,44</sup> Atualmente existem ainda estudos que propõem a utilização de fármacos de forma reverter esta alteração in útero, nomeadamente hidroxicloroquina, glicocorticóides e/ou imunoglobulina, no entanto os resultados são pouco conclusivos no que concerne à sua eficácia, principalmente perante um bloqueio de 3º grau.<sup>43</sup> Outras alterações cardíacas foram descritas na literatura, nomeadamente, bradicardia sinusal, prolongamento do intervalo QT, cardiomiopatias, miocardite, insuficiência cardíaca congestiva e alterações cardíacas estruturais e/ou valvulares (defeitos do septo interventricular, *foramen ovale* patente, persistência de ducto arterial, estenose pulmonar, displasia válvula pulmonar, fusão das cordas tendinosas da válvula tricúspide), no entanto são necessários mais estudos para comprovar a sua associação a esta síndrome.<sup>44</sup> No presente estudo não foram documentadas alterações da condução auriculo-ventricular nos RN analisados, quer através do exame objetivo (bradicardia, síncope, sinais de insuficiência cardíaca) ou do registo eletrocardiográfico (ECG). Em relação a outras possíveis alterações cardíacas associadas ao lúpus neonatal, em 36% dos recém-nascidos que realizaram ecocardiograma foi documentado *foramen ovale* patente, um valor superior aos 25% documentados na população em geral.<sup>48</sup>

O envolvimento hematológico caracteriza-se por citopenias, nomeadamente anemia, leucopenia e/ou trombocitopenia, sendo estas alterações frequentemente transitórias e benignas, podendo ser encontradas em cerca de 30% das crianças com lúpus neonatal.<sup>44, 45</sup> Estas alterações podem estar presentes ao nascimento, no entanto alguns estudos recentes apontam para que surjam mais frequentemente entre 1-3 meses de idade. As citopenias nos recém-nascidos podem ter múltiplas etiologias, pelo raramente estão associadas exclusivamente a lúpus no período neonatal.<sup>49</sup> Em caso citopenias associadas a sintomatologia, tal como cansaço ao mamar, palidez ou hemorragia, pode ser necessário administrar concentrado eritrocitário e/ou plaquetas.<sup>44</sup> No estudo presente, dos recém-nascidos que realizaram hemograma e/ou quantificação das plaquetas, 5% apresentava anemia, 19% apresentava leucopenia e 2% apresentava trombocitopenia, sendo que, nos

processos consultados, nenhuma destas alterações foi aparentemente associada a uma possível etiologia autoimune; dos RN que apresentavam estas alterações, de referir que em apenas em 2 foram doseados anticorpos, que se revelaram negativos.

O envolvimento hepático, que surge em cerca de 10% dos casos, está associado a três variantes clínicas: 1) insuficiência hepática grave, durante a gestação ou ao nascimento, com padrão de doença de depósito de ferro; 2) hiperbilirrubinemia conjugada com aumento moderado ou sem aumento das aminotransferases, que surge nas primeiras semanas de vida; 3) aumento moderado das aminotransferases a partir dos 2-3 meses de vida.<sup>50</sup> No estudo presente, apesar de se terem verificado alterações do perfil hepático de alguns dos recém-nascidos analisados, nenhum apresentou insuficiência hepática ao nascimento; de igual modo, não foi possível associar estas alterações analíticas à presença concomitante de anticorpos, principalmente devido ao não doseamento dos mesmos.

Muito raramente, o lúpus neonatal pode apresentar-se com manifestações neurológicas (vasculopatia lenticulo-estriada, ventriculomegalia, alteração da maturação cerebral), geralmente assintomáticas, ou pulmonares (pneumonite).<sup>42, 46</sup> Na amostra analisada, o relatório da única ecografia transfontanelar realizada descreve uma “discreta hiperecogenicidade dos vasos lenticulo-estriados”, no entanto o recém-nascido apresentava anticorpos anti-SSA, anti-SSB e anti-RNP negativos.

Após uma pesquisa exaustiva da literatura, verificou-se que, contrariamente ao acompanhamento pré-natal, em que foram desenvolvidas *guidelines* europeias recentes (EULAR), não existem recomendações atuais específicas no que concerne à abordagem de RN filhos de mulheres com LES no período pós-parto, bem como em relação ao seguimento destas crianças ao longo do período neonatal, infância ou adolescência.<sup>10</sup> No presente estudo, para além das intervenções e cuidados recomendados a todos os recém-nascidos (medidas de ressuscitação na sala de partos quando indicado, somatometria, exame objetivo completo, profilaxia com vitamina K e nitrato de prata, vigilância da alimentação, temperatura, dejeções e micções)<sup>21</sup>, foram requisitados vários exames complementares de diagnóstico durante o internamento, nomeadamente hemograma (83%), plaquetas (81%), perfil hepático (40%), glicémia (44%), doseamento de anticorpos (10%), complemento (2%), eletrocardiograma (71%), ecocardiograma (27%) e ecografia cerebral transfontanelar (2%). Uma publicação recente acerca de LES e distúrbios relacionados, sugere uma abordagem neonatal mais preventiva, pelo que todos os RN filhos de mães com anti-SSA positivos durante a gravidez devem realizar contagens das três linhagens hematopoiéticas, um painel metabólico completo, incluindo

perfil hepático, ECG e ecocardiograma, principalmente se clínica sugestiva.<sup>51</sup> Deste modo, a prescrição de exames complementares de diagnóstico aos recém-nascidos, nomeadamente no que concerne à contagem de linhagem hematopoiéticas e ECG, suplantou largamente a percentagem de progenitoras com anticorpos anti-SSA/SSB positivos durante a gravidez da amostra avaliada (31%). No estudo presente, em parte das alterações ao exame objetivo, analíticas e/ou imagiológicas verificadas não foi possível averiguar a possível associação a lúpus neonatal, já que o doseamento de anticorpos foi realizado numa minoria dos RN. Assim, destaca-se a relevância da obtenção do perfil autoimune em RN com clínica sugestiva, tanto para diagnóstico como para possíveis implicações em gestações futuras, já que pelo menos o envolvimento cardíaco e/ou cutâneos estão descritos como preditores de um risco de 10 a 20% de BAV em gestações subsequentes.<sup>43, 45</sup>

Apesar das complicações associadas aos filhos de mães com LES explicitadas anteriormente, no estudo presente a percentagem de RN com necessidade de cuidados neonatais especiais na UCIN foi semelhante ao total de RN nascidos em 2016 no HSM, segundo o relatório referente à área materna e neonatal da UCF Lisboa Norte (10% vs. 11%).<sup>37</sup> No entanto, mais uma vez de referir que não é possível estabelecer comparações estatísticas, uma vez que o relatório referido apenas abrange parte do período compreendido no estudo presente.

Apesar de sair do âmbito do presente estudo, em que apenas se avaliaram os *outcomes* neonatais no internamento pós-parto, de referir apenas que algumas publicações ressalvam a importância de uma reavaliação destes recém-nascidos entre o primeiro e o terceiro mês de vida, uma vez que as manifestações cutâneas, hematológicas e o envolvimento hepático podem surgir apenas a partir deste período. Nos RN com lúpus neonatal sem envolvimento cardíaco, um follow-up em consulta especializada até aos 9 meses parece ser suficiente, enquanto que crianças com BAV devem ser seguidas em consulta de cardiologia pediátrica pelo menos até à idade adulta, que avaliará a necessidade e o timing para colocação de pacemaker.<sup>49, 51</sup>

Por fim, realçar apenas os resultados preliminares de alguns estudos recentes que avaliaram a morbilidade a longo prazo de crianças filhas de mães com lúpus. *Vinet & Bernatsky* (2017) reportam dados de um estudo *cohort* realizado no Quebec (OSLER), em que se verificou que filhos de mães com lúpus têm um maior risco de desenvolver transtornos no espectro do autismo.<sup>41</sup> Outros autores sugerem ainda um risco superior de outras disfunções do neurodesenvolvimento, incluindo dificuldades no desenvolvimento

da fala, dificuldades na aprendizagem (especialmente dislexia) e défice de atenção.<sup>6, 11, 12</sup> A literatura sugere alguns mecanismos fisiopatológicos para estas alterações, nomeadamente a exposição a anticorpos e citocinas maternas ao longo da gravidez, bem como fatores genéticos, sem excluir, no entanto, a influência da prematuridade e do baixo peso à nascença no desenvolvimento destas alterações neurocognitivas. Existem igualmente várias evidências de que estas crianças têm um maior risco de desenvolver doença autoimunes durante a infância e a idade adulta comparativamente à população em geral, incluindo diabetes mellitus tipo 1 e doença inflamatória intestinal.<sup>6, 41</sup>

No que concerne às limitações do presente estudo, destacam-se o carácter retrospectivo do mesmo, baseado em casos de um único centro hospitalar português; o curto período de tempo abrangido pelo estudo, dada a baixa incidência de complicações neonatais *major* associadas aos filhos de mães com LES; a dimensão reduzida da amostra (51 gestações e 52 recém-nascidos); o acesso exclusivo aos registos da criança durante o período de internamento pós-parto, não tendo sido consultados registos relativos a internamentos posteriores, consultas de seguimento ou recorrência ao serviço de urgência, que teriam interesse dado que as manifestações relativas a complicações neonatais em filhos de mães com LES podem surgir ao longo das primeiras semanas/meses de vida<sup>6</sup>; não foram incluídas grávidas que tiveram parto fora do HSM, o que excluí parte das gestações em que houve seguimento no mesmo centro hospitalar; foi ainda necessário excluir da amostra grávidas e recém-nascidos, cujos processos manuscritos não se encontravam disponíveis para consulta ou registos se encontravam incompletos. De ressaltar ainda o carácter positivo do facto de não terem sido utilizados critérios de exclusão em relação à atividade da doença, comorbilidades maternas, uso de fármacos ou gestações gemelares, como se verificou em estudos semelhantes, permitindo assim apresentar os resultados relativos a uma população representativa de recém-nascidos filhos de mães com LES e das suas respetivas progenitoras.

## Conclusão

Através do presente estudo foi possível aferir, em geral, bons *outcomes* neonatais na amostra estudada de filhos de mães com LES.

A prematuridade, uma das complicações *major* documentadas, foi observada numa percentagem substancialmente inferior aos valores reportados na literatura em relação à população global com LES, sendo ligeiramente superiores aos verificados atualmente na Europa relativamente a todas as causas. Foi possível ainda estabelecer a correlação estatística entre RN pré-termo e idade materna mais jovem, hipótese controversa na literatura disponível atualmente, bem como RN pré-termo e administração de glicocorticóides durante a gravidez, em consonância com publicações recentes.

Relativamente ao peso à nascença, verificou-se que a percentagem de RN LIG foi ligeiramente superior ao documentado na população em geral, encontrando-se de acordo com os resultados obtidos em estudos prévios em filhos de mães com LES. Foi possível ainda estabelecer uma correlação estatística entre os RN LIG e progenitoras de raça negra, tal como descrito em artigos atuais, bem como RN LIG e hipocomplementemia materna durante a gravidez, o que contraria a literatura mais recente, que apenas descreve associação entre esta variável e a prematuridade.

No estudo presente, nenhum dos recém-nascidos cumpriu os critérios para o diagnóstico de lúpus neonatal, no entanto é fundamental relembrar que esta entidade constitui uma síndrome rara e que a amostra avaliada tinha pequenas dimensões. De ressaltar ainda que em parte das alterações ao exame objetivo, analíticas e/ou imagiológicas verificadas não foi possível averiguar a possível associação a lúpus neonatal, já que o doseamento de anticorpos foi realizado numa minoria dos casos, pelo que se destaca a relevância da obtenção do perfil autoimune em recém-nascidos com clínica sugestiva.

Apesar de não existirem recomendações atuais específicas no que concerne à abordagem de RN filhos de mulheres com LES no período pós-parto, a atuação na amostra avaliada não se encontrou inteiramente de acordo com as publicações mais recentes que abordam esta temática, já que maioria dos recém-nascidos analisados realizou contagens das três linhagens hematopoiéticas, perfil hepático e ECG, independentemente do perfil imunológico materno, pelo que se sugere que os filhos de mães com LES sejam acompanhados em consulta de Pediatria hospitalar, nos primeiros

meses de vida, apenas quando se apresentam manifestações de lúpus neonatal, prematuridade e/ou baixo peso à nascença.

No que concerne aos *outcomes* obstétricos, apesar da bibliografia apontar para uma melhoria global dos mesmos nos últimos anos, torna-se difícil retirar conclusões tendo por base o estudo presente, uma vez que foram excluídas gestações que terminaram em aborto espontâneo/induzido ou morte fetal, que provavelmente teriam mais complicações associadas. Ainda assim, referir que as exacerbações de doença ocorreram dentro do intervalo apontando pela literatura, bem com uma taxa reduzida de complicações hipertensivas, sem registo de complicações tromboembólicas. Por último, será ainda importante realçar a importância do aconselhamento pré-conceção, pouco implementado na amostra avaliada.



## **Agradecimentos**

Agradeço, de forma especial, ao Prof. Doutor André Graça pela orientação, disponibilidade, empenho e dinamismo que possibilitaram a realização deste trabalho final de mestrado.

À Dra. Mónica Centeno, pelo disponibilidade e apoio na vertente obstétrica do trabalho realizado.

À minha família e amigos, em especial à minha mãe, pelo apoio incondicional, incentivo e compreensão ao longo de toda a minha vida.

## Bibliografia

1. Kroese SJ, Abheiden CNH, Blomjous BS, et al. Maternal and Perinatal Outcome in Women with Systemic Lupus Erythematosus: A Retrospective Bicenter Cohort Study. *J Immunol Res.* 2017;2017:1-9
2. Aoki S, Yamamoto Y. Systemic lupus erythematosus: strategies to improve pregnancy outcomes. *Int J Womens Health.* 2016;Volume 8:265-272.
3. Abdwani R, Al Shaqsi L, Al-Zakwani I. Neonatal and obstetrical outcomes of pregnancies in systemic lupus erythematosus. *Oman Med J.* 2018;33(1):15-21.
4. Jacinto M, Silva E, Riso N, Moraes-Fontes MF. Fatores Determinantes de Morbilidade nos Doentes com Lúpus Eritematoso Sistémico. *Acta Med Port.* 2017;30(5):368.
5. M. W, K.Å. S, A.K. D, J.F. S. Systemic Lupus Erythematosus and Outcomes in First and Subsequent Births Based on Data From a National Birth Registry. *Arthritis Care Res.* 2014;66(11):1718-1724
6. Hwang JK, Park HK, Sung YK, Hoh JK, Lee HJ. Maternal outcomes and follow-up of preterm and term neonates born to mothers with systemic lupus erythematosus. *J Matern Neonatal Med.* 2018;31(1):7-13.
7. Kim SY, Lee JH. Prognosis of neonates in pregnant women with systemic lupus erythematosus. *Yonsei Med J.* 2008;49(4):515-520.
8. Muto H, Kanagawa T, Kanda M, et al. Factors associated with adverse pregnancy outcomes in women with systemic lupus erythematosus. *J Reprod Immunol.* 2016;118(August):114-115.
9. Paydar K, Niakan Kalhori SR, Akbarian M, Sheikhtaheri A. A clinical decision support system for prediction of pregnancy outcome in pregnant women with systemic lupus erythematosus. *Int J Med Inform.* 2017;97:239-246.
10. Andreoli L, Bertsias GK, Agmon-Levin 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):476-485.
11. Iijima S. Fetal and neonatal involvement in maternal rheumatologic disease. *J Matern Neonatal Med.* 2018;31(15):2079-2085.
12. Martínez-Sánchez N, Pérez-Pinto S, Robles-Marhuenda Á, et al. Obstetric and perinatal outcome in anti-Ro/SSA-positive pregnant women: a prospective cohort study. *Immunol Res.* 2017;65(2):487-494.

13. Pathirana J, Muñoz FM, Abbing-Karahagopian V, et al. Neonatal death: Case definition & guidelines for data collection, analysis, and presentation of immunization safety data. *Vaccine*. 2016;34(49):6027-6037.
14. Monteiro N. Ultrassonografia em Medicina Materno-fetal. In: Mendes-Graça L, ed. *Medicina Materno Fetal*. 4ª edição. Lisboa: Lidel; 2010:183-213.
15. N. R, L.M. H, G.S. A, et al. International consensus for a definition of disease flare in lupus. *Lupus*. 2011;20(5):453-462.
16. Mendes-Graça L. Hipertensão arterial na gravidez. In: Mendes-Graça L, ed. *Medicina Materno Fetal*. 4ª edição. Lisboa: Lidel; 2010:525-543.
17. Mendes-Graça L. Síndrome HELLP e situações clínicas correlacionadas. In: Mendes-Graça L, ed. *Medicina Materno Fetal*. 4ª edição. Lisboa: Lidel; 2010:546-552.
18. Clode N. Diabetes associada à gravidez. In: Mendes-Graça L, ed. *Medicina Materno Fetal*. 4ª edição. Lisboa: Lidel; 2010:554-564.
19. Mendes-Graça L. Efeito da gravidez normal sobre alguns testes laboratoriais. In: Mendes-Graça L, ed. *Medicina Materno Fetal*. 4ª edição. Lisboa: Lidel; 2010:743-744.
20. F. Gary Cunningham. Laboratory Values in Normal Pregnancy. In: John T. Queenan JCH and CYS, ed. *Protocols for High-Risk Pregnancies*. Fifth Edit. Oxford, UK: Wiley-Blackwell; 2010:529-534.
21. Clarence W. Gowen J. Fetal and Neonatal Medicine. In: Marcadante KJ, Kliegman RM, eds. *Nelson Essencials of Pediatrics*. 7th edition; 2006:186-233.
22. Dean B. Andropoulos. Pediatric Normal Laboratory Values. In: Gregory GA, Andropoulos DB, eds. *Gregory's Pediatric Anesthesia*. Fifth Edit. Oxford, UK: Wiley-Blackwell; 2012:1300-1314.
23. Kallem VR, Pandita A, Gupta G. Hypoglycemia: When to Treat? *Clin Med Insights Pediatr*. 2017;11:117955651774891.
24. Lê Huong D, Wechsler B, Vauthier-Brouzes D, et al. Outcome of planned pregnancies in systemic lupus erythematosus: a prospective study on 62 pregnancies. *Br J Rheumatol*. 1997;36(7):772-777.
25. Lateef A, Petri M. Systemic Lupus Erythematosus and Pregnancy. *Rheum Dis Clin North Am*. 2017;43(2):215-226.
26. Diniz-Da-Costa T, Centeno M, Pinto L, Marques A, Mendes-Graça L. Lupus eritematoso sistémico e gravidez. *Acta Med Port*. 2012;25(6):448-453.
27. Clowse MEB, Grotgut C. Racial and Ethnic Disparities in the Pregnancies of Women With Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2016;68(10):1567-1572.

28. Chen D, Lao M, Zhang J, et al. Fetal and Maternal Outcomes of Planned Pregnancy in Patients with Systemic Lupus Erythematosus: A Retrospective Multicenter Study. *J Immunol Res*. 2018;2018:1-7.
29. Moroni G, Giglio E, Tani C, 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.
30. De Jesus GR, Mendoza-Pinto C, De Jesus NR, et al. Understanding and Managing Pregnancy in Patients with Lupus. *Autoimmune Dis*. 2015;2015.
31. Martín MC, Barbero P, Groisman B, Aguirre MÁ, Koren G. Methotrexate embryopathy after exposure to low weekly doses in early pregnancy. *Reprod Toxicol*. 2014;43:26-29.
32. Dawson AL, Riehle-Colarusso T, Reefhuis J, Arena JF. Maternal exposure to methotrexate and birth defects: A population-based study. *Am J Med Genet Part A*. 2014;164(9):2212-2216.
33. Ohyama A, Tsuboi H, Noma H, et al. Associations between maternal clinical features and fetal outcomes in pregnancies of mothers with connective tissue diseases. *Mod Rheumatol*. 2019;29(2):344-350.
34. M. L, C. D, M. P, 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):1384-1391.
35. Gorgal-Carvalho R, Melo A, Amaral J, Cardoso F. Lúpus eritematoso sistémico e gravidez – um estudo retrospectivo de 49 casos. *Acta Obs Ginecol Port*. 2009;3(2):78-83.
36. Balevic SJ, Cohen-Wolkowicz M, Eudy AM, Green TP, Schanberg LE, Clowse MEB. Hydroxychloroquine levels throughout pregnancies complicated by rheumatic disease: Implications for maternal and neonatal outcomes. *J Rheumatol*. 2019;46(1):57-63.
37. Abrantes M. *UCF Lisboa Norte Área Materna e Neonatal Relatório Do Ano 2016*. Lisboa; 2016.
38. P.K. B, M.Z.S. S, F. H. 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.
39. Nili F, McLeod L, O’Connell C, Sutton E, McMillan D. Maternal and Neonatal Outcomes in Pregnancies Complicated by Systemic Lupus Erythematosus: A Population-Based Study. *J Obstet Gynaecol Canada*. 2013;35(4):323-328.
40. Chawanpaiboon S, Vogel JP, Moller AB, et al. Global, regional, and national estimates of levels of preterm birth in 2014: a systematic review and modelling analysis. *Lancet Glob Heal*. 2019;7(1):e37-e46.

41. Vinet É, Bernatsky S. Outcomes in Children Born to Women with Rheumatic Diseases. *Rheum Dis Clin North Am.* 2017;43(2):263-273.
42. Teixeira ARM, Rodrigues M, Guimarães H, Moura C, Brito I. Neonatal lupus - Case series of a tertiary hospital. *Acta Reumatol Port.* 2017;(4):318-323.
43. Klein-Gitelman MS. Neonatal Lupus: What We Have Learned and Current Approaches to Care. *Curr Rheumatol Rep.* 2016;18(9):10-15.
44. Vanoni F, Lava SAG, Fossali EF, et al. Neonatal Systemic Lupus Erythematosus Syndrome: a Comprehensive Review. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2017;53(3):469-476.
45. Teixeira VAS, Gonçalo M. Lúpus eritematoso neonatal-revisão da fisiopatologia e implicações clínicas. *Acta Reumatol Port.* 2012;37(4):314-323.
46. S. P, I. S, F. F-D-L, et al. Pulmonary involvement in neonatal lupus: A challenging diagnosis. *J Matern Neonatal Med.* 2016;29:47.
47. Savino F, Viola S, Tarasco V, Locatelli E, Ricagni A, Coppo P. Neonatal lupus erythematosus: a cutaneous cases based update. *Ital J Pediatr.* 2016;42(1):1-5.
48. Farb A, Ibrahim NG, Zuckerman BD. Patent Foramen Ovale after Cryptogenic Stroke — Assessing the Evidence for Closure. *N Engl J Med.* 2017;377(11):1006-1009.
49. Zuppa AA, Riccardi R, Frezza S, et al. Neonatal lupus: Follow-up in infants with anti-SSA/Ro antibodies and review of the literature. *Autoimmun Rev.* 2017;16(4):427-432.
50. Lee LA, Sokol RJ, Buyon JP. Hepatobiliary Disease in Neonatal Lupus: Prevalence and Clinical Characteristics in Cases Enrolled in a National Registry. *Pediatrics.* 2002;109(1):e11-e11.
51. Miliareisis C, Izmirly PM, Buyon JP, Phoon CKL, Friedman D. Neonatal Lupus: Pathogenesis and Clinical Approaches. In: Wallace D, Hahn B, eds. *Dubois' Lupus Erythematosus and Related Syndromes.* 9th Editio. Elsevier; 2019:486-498.