UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA "JÚLIO DE MESQUITA FILHO" FACULDADE DE MEDICINA

Maria Laura Marconi França

Avaliação dos desfechos maternos e perinatais em gestantes portadoras de Lúpus Eritematoso Sistêmico

Orientador: Prof. Dr. Leandro Gustavo de Oliveira

Co-orientadora: Kate Wiles, PhD

Botucatu - SP

2020

Maria Laura Marconi França

Avaliação dos desfechos maternos e perinatais em gestantes portadoras de Lúpus Eritematoso Sistêmico

Dissertação de Mestrado apresentada à Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Campus de Botucatu, para obtenção do título de Mestre no Programa de Pós Graduação em Tocoginecologia

Orientador: Prof. Leandro Gustavo de Oliveira

Co-orientadora: Kate Wiles, PhD

Botucatu

2020

Ficha Catalográfica

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSEMEIRE APARECIDA VICENTE-CRB 8/5651

França, Maria Laura Marconi.
Avaliação dos desfechos maternos e perinatais em gestantes portadoras de Lúpus eritematoso sistêmico / Maria Laura Marconi França. - Botucatu, 2020

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Faculdade de Medicina de Botucatu
Orientador: Leandro Gustavo de Oliveira
Coorientador: Kate Wiles
Capes: 40101150

1. Lupus eritematoso sistêmico. 2. Prematuros. 3. Rins - Doenças. 4. Desenvolvimento fetal.

Palavras-chave: Lúpus eritematoso sistêmico; Nefrite lúpica; Prematuridade; Restrição de crescimento fetal.

Dedicatória

À Deus, pelas bençãos concedidas nesta caminhada e pelos sonhos conquistados pelo caminho.

À minha mãe, Alice Marconi França, pelo apoio incondicional em todos os momentos e por me ensinar a trilhar o caminho da persistência e dedicação. Obrigada por ser minha inspiração diária, em todas as esferas da vida.

AGRADECIMENTO ESPECIAL

Ao meu orientador, Prof. Dr. Leandro Gustavo de Oliveira, pela referência em profissionalismo, pela contribuição na minha formação e pela excelência em todas as orientações durante este período, na pesquisa e na prática clínica.

AGRADECIMENTOS

Aos meus familiares, por sempre estarem ao meu lado nas maiores conquistas.

À minha co-orientadora, Dra. Kate Wiles, pela referência em pesquisa.

Ao meu namorado, Murilo Thom, pelo apoio integral e incentivo nestes anos de pesquisa e Residência.

Aos colegas residentes que auxiliaram na realização do estudo.

Aos demais docentes, todos os funcionários e colegas do Departamento de Ginecologia, Obstetrícia e Mastologia e do Setor de Pós Graduação.

Às pacientes que nos possibilitaram a realização desse trabalho e são a nossa motivação de aprimoramento diário e inspiração.

Às minha colegas de mestrado Gláucia Passos, Lígia Ikeda e Daniela Alvarez por terem sido porto-seguro durante esses anos de pesquisa.

À minha banca de qualificação pelas críticas construtivas que permitiram o aprimoramento da pesquisa.

Enfim, agradeço a todos que, de alguma forma, contribuíram para a realização desse trabalho e que principalmente contribuíram para a minha formação.

Lista de Abreviaturas e Siglas

AAS: Ácido acetilsalicílico

Anticardiolipina IgM: anticorpo anticardiolipina IgM

Anticardiolipina IgG: anticorpo anticardiolipina IgG

Anticoagulante lúpico: anticorpo anticoagulante lúpico

Anticorpo Anti-Sm: Anticorpo Anti-Smith

Anti SSB/La: anticorpo Anti-La

Anti SSA/Ro: anticorpo Anti-Ro

β2-glicoproteína I: co-fator fosfolipídio β2-glicoproteína

C3: componente C3 do sistema complemento

C4: componente C4 do sistema complemento

CEP: Comitê de Ética em Pesquisa

CH50: componente CH50 do sistema complemento

CrS: Creatinina sérica

dL: decilitro

FGR: fetal growth restriction

FMB: Faculdade de Medicina de Botucatu

g: gramas

h: hora

HCFMB: Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu

HELLP: Hemolysis Elevated Liver Enzimes Low Platelets

IC: Intervalo de Confiança

LES: Lúpus Eritematoso Sistêmico

m^2: metros quadrados

mg: miligramas

mL: mililitro

mmHg: milímetros de Mercúrio

OR: Odds Ratio

PA: pressão arterial

PE: pré-eclâmpsia

RR: Risco relativo

SAAF: Síndrome do anticorpo anti-fosfolípide

SLE: Systemic Lupus Erithemathosus

TALE: Termo de assentimento livre e esclarecido

TCLE: Termo de consentimento livre e esclarecido

UNESP: Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”

Lista de Tabelas

1. Tabela 1. Características demográficas de 38 gestações de pacientes com LES .. 26
2. Tabela 2. Características demográficas de 38 gestações de pacientes com e sem nefrite lúpica 27
3. Tabela 3. Distribuição das 38 gestações em pacientes lúpicas, de acordo com os medicamentos utilizados 29
4. Tabela 4. Distribuição em grupos de pacientes com e sem nefrite lúpica de acordo com as medicações utilizadas na gestação 30
5. Tabela 5. Características ou intercorrências clínicas entre as 38 gestações em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico 31
6. Tabela 6. Características e complicações clínicas entre as 38 gestações de pacientes com e sem nefrite lúpica 32
7. Tabela 7. Desfechos obstétricos e perinatais entre 38 gestações e 36 nascidos vivos de pacientes com lúpus eritematoso sistêmico..... 34
8. Tabela 8. Desfechos obstétricos e perinatais entre 38 gestações e 36 nascidos vivos de pacientes com e sem nefrite lúpica 35

Resumo/Abstract

Introdução: O Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) é uma doença sistêmica de caráter autoimune, que acomete mulheres em idade reprodutiva, sendo que a inter-relação entre a doença e a gestação determina importantes desfechos maternos e perinatais. **Objetivos**: Descrever os desfechos maternos e perinatais em gestações de pacientes portadoras de LES e avaliar o impacto da nefrite lúpica sobre os resultados encontrados. **Métodos**: Este é um estudo observacional descritivo desenvolvido para avaliar as inter-relações entre gestação e lúpus eritematoso sistêmico em pacientes atendidas na Maternidade do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu – HCFMB. O período de estudo foi de janeiro de 2010 a agosto de 2019. **Resultados:** Foram avaliadas 38 gestações em 31 pacientes com LES. A média das idades foi de 27,4 $\pm$ 6 anos. A média das idades gestacionais ao nascimento foi de 36 $\pm$ 3 semanas. As principais intercorrências observadas foram: anemia (39,4%), nefrite lúpica (29%) e hipertensão arterial crônica (10,5%). Hidroxicloroquina foi utilizada em 47,4% das gestações. Em 51,4% das pacientes houve necessidade de antecipação do parto e em 13,1% houve piora da função renal. A incidência de pré-eclâmpsia foi de 19,4%. Prematuridade ocorreu em 20% dos casos e restrição de crescimento fetal, em 19,4%. Nefrite lúpica determinou maior ocorrência de *flare* ($p<0,05$) e maior necessidade de antecipação do parto ($p< 0,05$). **Conclusão**: O presente estudo permitiu avaliar a inter-relação entre LES e gravidez entre pacientes com LES atendidas no ambulatório pré-natal do HCFMB e os desfechos maternos e perinatais.

Palavras-chave: Lúpus eritematoso sistêmico, nefrite lúpica, prematuridade, restrição de crescimento fetal

Introduction: Systemic Lupus Erythematosus is an autoimmune systemic disease that affects women of reproductive age, and the interrelation between disease and pregnancy determines important maternal and perinatal outcomes. **Objectives:** To describe maternal and perinatal outcomes in pregnancies of patients with SLE and to evaluate the impact of lupus nephritis on the results found. **Methods:** Descriptive observational study developed to assess the interrelation between pregnancy and systemic lupus erythematosus in patients attended at the Maternity of the Clinics Hospital from Botucatu Medical School – HCFMB. The study period corresponded to January 2010 until August 2019. **Results:** Thirty-eight pregnancies were evaluated in 31 patients with SLE. Their average age was 27.4 ± 6.0 years. The average gestational age at birth was 36 ± 3 weeks. The main clinical complications observed were anemia (39.4%), lupus nephritis (29%) and chronic hypertension (10.5%). In 51,4% of the patients, it was necessary to anticipate delivery and in 13.1%, there was worsening of the renal function. Prematurity occurred in 20% of cases and FGR in 19,4%. Hydroxicloroquine was used in 47,4% of the pregnancies. Lupus nephritis determined a higher occurrence of flare ($p<0.05$) and a greater need to anticipate delivery ($p<0.05$). **Conclusion:** The present study made it possible to relate the main clinical characteristics and the maternal and perinatal outcomes from the pregnant women with SLE treated at the prenatal clinic from HCFMB.
Keywords: Systemic lupus erythematosus, flare, prematurity, fetal growth restriction

Sumário

Dedicatória iii
Agradecimentos iv
Lista de abreviaturas v
Lista de Tabelas vii
Resumo ix
Abstract x

1. INTRODUÇÃO 13
1.1 Efeito da gravidez sobre o LES 13
1.2 Efeito do LES sobre a gestação 14

2. OBJETIVOS 18
2.1 Geral 18
2.2 Específicos 18

3. MATERIAL E MÉTODOS 19
3.1 Variáveis demográficas 19
3.2 Variáveis clínicas 19
3.3 Variáveis obstétricas e perinatais 21

4. ANÁLISE ESTATÍSTICA 23

5. ASPECTOS ÉTICOS 24

6. RESULTADOS 25

7. DISCUSSÃO 36
7.1 Vantagens do estudo 38
7.2 Limitações do estudo 39

8. CONCLUSÃO 39

9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS 40

10. ANEXOS 44
10.1 Termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) 44
10.2 Termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) para responsáveis de participantes de 12 a 18 anos 47
10.3 Termo de assentimento livre e esclarecido (TALE) 50
10.4 Termo de dispensa do TCLE 53
10.5 Parecer do CEP 54
10.6 Mudança de título em projeto de pesquisa 56

1. INTRODUÇÃO

O Lúpus é uma doença sistêmica de caráter autoimune, com lesão endotelial e comprometimento de múltiplos órgãos, configurando a terminologia lúpus eritematoso sistêmico (LES). Acredita-se em uma etiopatogenia multifatorial envolvendo fatores genéticos, hormonais e ambientais, com evidente maior acometimento de mulheres em idade reprodutiva (1). Assim, é esperado o reconhecimento do binômio lúpus-gravidez, uma vez que o LES *per se* não altera a fertilidade feminina, a menos que haja grau avançado de comprometimento renal (2). Diante desse contexto, tornam-se comuns os interesses em se identificar os efeitos recíprocos entre o LES e a gestação.

1.1. Efeitos da gravidez sobre o LES

As conclusões acerca do efeito da gravidez sobre o lúpus são contraditórias. Tandon et al. (2004), avaliando principalmente o comprometimento da função renal determinado pelo lúpus, demonstraram que 33 (44,6%) pacientes com lúpus apresentaram disfunção renal durante a gestação, comparado com 31 casos (41,9%) entre pacientes que não engravidaram no mesmo período (3). Tal estudo sugeriu não haver um grande efeito das alterações fisiológicas da gravidez sobre a progressão do LES. Entretanto, diversos entraves impedem uma conclusão a esse respeito, podendo-se citar as diversidades existentes quanto às próprias definições diagnósticas de LES e de atividade da doença durante a gestação (2,4,5). É preciso pensar ainda, que a gravidez se configura em fenômeno imunológico e que diferentes apresentações do balanço inflamatório e anti-inflamatório, que se definem como resultado da concepção, podem influenciar a sua evolução.

Diante de incertezas quanto aos efeitos dos fenômenos fisiológicos sobre o comportamento do LES, atenção especial deve ser dada aos casos de pacientes com o diagnóstico de nefrite lúpica. Sabe-se que as pacientes que já apresentam

comprometimento renal possuem maior chance de piora do quadro durante a gestação, atingindo níveis de proteinúria nefrótica e por vezes necessitando de tratamento dialítico. A piora da função renal causada pela sobrecarga glomerular determinada pela gestação é mais frequente entre pacientes que já apresentam proteinúria > 1g/24h e taxa de filtração glomerular < 60mL/min/1,73m^2 pré-gestacionais. Ademais, deterioração funcional permanente é mais provável em pacientes com taxa de filtração glomerular pré-gestacional < 40mL/min/1,73m^2 e creatinina > 1,7 mg/dL (6,7). Assim, a correta avaliação funcional renal deve ser sempre realizada em pacientes com LES que manifestem desejo de engravidar, pois a avaliação a partir de Clearance de creatinina não será adequada durante a gestação, uma vez que não há fórmulas que possam ser aplicadas em pacientes grávidas.

No cenário atual, quando se pensa sobre as possíveis repercussões da gestação na evolução do LES, estabelece-se que o conhecimento sobre drogas imunossupressoras efetivas e o maior entendimento sobre a doença permitem que as pacientes sejam orientadas da seguinte forma ao manifestarem desejo de concepção: avaliar a presença de comprometimento renal, sendo que se este for ausente ou mínimo, o prognóstico será mais favorável; aguardar um período de remissão completa da doença por pelo menos 6 meses, com necessidade de doses baixas de medicações (7).

1.2. Efeitos do LES sobre a gestação

Partindo-se das orientações basais sobre o melhor momento para a concepção, torna-se então necessário avaliar os possíveis efeitos do LES, principalmente sem controle adequado, sobre a gestação. Esse aspecto tem sido melhor estabelecido, sendo que algumas possíveis repercussões merecem destaque.

A incidência de pré-eclâmpsia em pacientes com LES chega a 30%, sendo os casos caracterizados por instalação precoce e maior gravidade (8). Assim, torna-se fundamental a incorporação das recomendações da Organização Mundial da

Saúde quanto à prevenção de pré-eclâmpsia entre gestantes com LES, incluindo-se tanto a suplementação de cálcio quanto a prescrição de ácido acetilsalicílico em baixas doses (9). O comprometimento funcional placentário se relaciona ainda com elevadas taxas de restrição de crescimento fetal (15%), não sendo desprezível a incidência de óbito fetal (8).

A prematuridade é bastante prevalente entre as pacientes com LES. Estudo recente demonstrou 24% de prematuros, sendo que 70% desses casos foram determinados eletivamente, principalmente relacionados à pré-eclâmpsia e à disfunção placentária (10).

Tedeshi et al. (2016) demonstraram a relação da ocorrência de atividade lúpica 6 meses antes da concepção ou durante a gestação sobre os desfechos maternos e perinatais (4). Os autores consideraram como desfechos adversos maternos e/ou perinatais a ocorrência de uma composição envolvendo um ou mais dos seguintes resultados: abortamento, necessidade de interrupção da gestação, pré-eclâmpsia, parto antes de 34 semanas e óbito fetal. Foram avaliados 56 casos de atividade lúpica órgão-específica entre 149 gestações. Os seguintes tipos de comprometimentos foram identificados: citopenia (15,4%), nefrite (10,7%), doença de pele (8,7%), artrite (5,4%) e serosite (5,4%). Após ajustes considerando maior incidência de complicações em pacientes de etnia hispânica e uso de medicações, os autores demonstraram que as ocorrências de nefrite (OR 3.6, 95% CI [1.0–12.8]), citopenia (OR 3.9, 95% CI [1.3–11.4]), e serosite (OR 5.9, 95%CI [1.0–34.0]) durante a gravidez foram significativamente associadas com desfechos adversos.

Em uma análise preliminar do grupo de pacientes descrito acima, Tedeshi et al. (2015) haviam demonstrado que a ocorrência desses sinais de atividade lúpica 6 meses antes da concepção se relacionaram com alta prevalência desses mesmos sinais também durante a gestação, corroborando novamente a ideia de que a ausência de atividade da doença 6 meses antes da gravidez constitui bom preditor para o aconselhamento pré-concepcional (2).

Nessa mesma linha de pensamento, uma análise retrospectiva realizada por Do et al. (2020), avaliando 129 gestações no período de 2000-2017, demonstrou

que o uso de hidroxicloroquina promoveu redução na incidência de pré-eclâmpsia e de prematuridade (11). Um total de 53 pacientes (41%) recebeu hidroxicloroquina. A incidência de pré-eclâmpsia neste grupo foi de 13,5%, contra 26,3% no grupo de pacientes que não recebeu hidroxicloroquina (OR ¼ 0.5; 95% CI: 0.2–1.4). Os autores demonstraram ainda que pareceu haver maior benefício quando o grupo de primigestas foi considerado (7 vs. 44%). Entretanto, o tamanho amostral não permitiu uma conclusão a esse respeito. Ademais, a incidência de prematuridade entre pacientes em uso de hidroxicloroquina foi menor do que no grupo não exposto a essa medicação (34 vs. 40.8%; OR ¼ 0.3; 95% CI:0.3–1.5).

A associação de LES com outras doenças autoimunes é conhecida, sendo que até 40% das pacientes apresentam concomitância diagnóstica com síndrome do anticorpo antifosfolípide (SAAF) (12). Essa associação parece trazer maiores complicações durante o ciclo gravídico-puerperal. Bundhum et al. (2018) demonstraram, em revisão sistemática com metanálise, que a associação de lúpus e SAAF determinou maior risco para abortamentos (RR: 4.49, 95% CI: 2.09–9.64; P = 0.0001), óbito fetal (RR: 6.65, 95% CI: 2.14–20.60; P = 0.001) e fenômenos tromboembólicos, tanto arteriais quanto venosos (RR: 3.95, 95% CI: 1.28–12.16; P = 0.02), demonstrando assim a importância do rastreio diagnóstico desta trombofilia adquirida entre pacientes com LES (13).

Outra associação que deve ser pesquisada entre as pacientes com lúpus com desejo ou diagnóstico de gestação diz respeito à positividade dos anticorpos anti-SSA/RO e anti-SSB/La. Esses anticorpos podem cruzar a barreira placentária e, principalmente o anti-RO, possuem grande atração pelo sistema de condução cardíaco fetal, podendo levar a bloqueios atrioventriculares de graus variados. Os recém-nascidos portadores desses anticorpos circulantes têm, também, maior risco de apresentar uma reação sindrômica chamada de lúpus neonatal, podendo haver principalmente, comprometimento dermatológico e hematológico, com consequente maior risco de admissão em unidades de terapia intensiva neonatal (14).

Diante do exposto acima, torna-se possível dizer que as associações de desfechos adversos entre gestantes com LES caracterizam essas pacientes como de risco elevado. O ambulatório de assistência pré-natal do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu – HCFMB possui um fluxo de atendimento dessas pacientes, o que nos motivou a estudar os resultados maternos e perinatais obtidos, a fim de entendermos o que tem sido realizado em termos assistenciais e estreitarmos o acompanhamento multidisciplinar junto à disciplina de Reumatologia.

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivos gerais

Descrever os desfechos maternos e perinatais em gestações de pacientes portadoras de lúpus eritematoso sistêmico (LES).

2.2 Objetivos específicos

2.2.1 Descrever as variáveis clínicas estudadas em gestações de pacientes com LES.

2.2.2 Descrever as variáveis obstétricas e perinatais estudadas em gestações de pacientes com LES.

2.2.3 Avaliar o impacto da nefrite lúpica sobre os resultados encontrados.

3. MATERIAL E MÉTODOS

Este é um estudo observacional descritivo desenvolvido para avaliar as inter-relações entre gestação e lúpus eritematoso sistêmico em pacientes atendidas na Maternidade do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu – HCFMB. O período do estudo foi de janeiro de 2010 a agosto de 2019. Na metodologia do estudo, uma parte dos casos foi avaliada de maneira retrospectiva (2010 – 2017) e outra parte se caracterizou por análise prospectiva. A busca pelos casos avaliados de maneira retrospectiva foi realizada a partir de descrições presentes no livro de registro de partos ocorridos na Maternidade do HCFMB. Já as pacientes incluídas de maneira prospectiva foram acompanhadas no ambulatório de pré-natal do HCFMB. Assim, as informações foram obtidas a partir de análise de prontuário médico e/ou entrevista com as pacientes. As variáveis investigadas estão descritas e definidas abaixo.

3.1 Variáveis demográficas

As pacientes foram caracterizadas por idade, raça, número de gestações e paridade e tempo de diagnóstico da doença.

3.2 Variáveis clínicas

3.2.1 Presença de *flares*: caracterizada pela ocorrência de atividade da doença ou piora do quadro clínico e/ou laboratorial relacionado a esta, necessitando de alterações na terapia medicamentosa;

3.2.2 Marcadores utilizados para caracterização da atividade lúpica: os seguintes marcadores de atividade da doença foram considerados, de acordo com o acompanhamento realizado pela disciplina de reumatologia: Hemoglobina/Hematócrito; leucócitos; anticoagulante lúpico; anti-cardiolipina (IgM e IgG); β2-glicoproteína I; antígeno anti-núcleo; anticorpo anti-Sm; componentes do sistema complemento (C3, C4 e CH50), tempo de protrombina, anti-SSA/RO e anti-SSB/LA. Foram considerados os resultados até 1 ano antes da gestação ou durante a

mesma;

3.2.3 Nefrite lúpica: uma vez que este diagnóstico pode ser complexo, havendo recomendações quanto à realização de biópsia renal, optamos por defini-lo de acordo com os critérios da disciplina de reumatologia e sempre que o diagnóstico de pré-eclâmpsia tenha sido excluído como causa única do comprometimento renal;

3.2.4 Avaliação da função renal: foi feita a partir da avaliação da creatinina sérica pré-gestacional, sendo considerados como basais os resultados obtidos até 1 ano antes da gestação. Assim, as pacientes foram classificadas como portadoras de doença renal leve se CrS: 1.2 - 1.4 mg/dL; moderada se CrS: 1.5 < 2.5 mg/dL e grave se CrS ≥ 2.5 mg/dL;

3.2.5 Piora da função renal: caracterizada pela elevação dos níveis de creatinina ≥ 0,3 mg/dL em algum momento da gestação, parto ou no primeiro ano após o mesmo e/ou necessidade de tratamento dialítico instituído em algum momento da gestação e/ou no primeiro ano após o parto ou transplante renal realizado até um ano após o parto;

3.2.6 Hipertensão arterial crônica: foram consideradas portadoras de hipertensão arterial crônica aquelas pacientes já sabidamente hipertensas e com uso de medicamentos anti-hipertensivos ou aquelas que não sabiam serem hipertensas mas que apresentaram pressão arterial ≥ 140x90 mmHg antes de 20 semanas de idade gestacional com ou sem necessidade de tratamento anti-hipertensivo ao longo da gestação;

3.2.7 Anemia: pacientes com níveis de hemoglobina < 11 g/dL identificada em algum momento da gestação;

3.3 Variáveis obstétricas e perinatais:

3.3.1 Abortamento: perda embrionária/fetal ocorrida antes de 20 semanas de idade gestacional;

3.3.2 Via de parto: classificada em parto vaginal ou cesáreo;

3.3.3. Necessidade de antecipação do parto: identificada pela necessidade de indução do trabalho de parto ou parto cesáreo por indicação materna e/ou fetal. Esse grupo foi ainda dividido em antecipação do parto antes ou após 37 semanas de gestação;

3.3.4 Prematuridade: definida como nascimento antes de 37 semanas de idade gestacional;

3.3.5 Restrição de crescimento fetal: peso fetal abaixo do percentil 10 suspeitado ou diagnosticado a partir de exame ultrassonográfico. Porém, foram considerados como restritos os recém-nascidos com peso abaixo do percentil 10 a partir da curva de Fenton (15);

3.3.6 Óbito fetal: óbito do concepto após a 20ª semana de idade gestacional e antes do seu nascimento;

3.3.7 Óbito neonatal: óbito do recém-nascido até 28 dias, sendo definidas as causas diretas e/ou indiretas envolvidas;

3.3.8 Pré-eclâmpsia: foram consideradas com pré-eclâmpsia as pacientes sem diagnóstico de hipertensão arterial crônica que apresentaram pressão arterial ≥ 140x90 mmHg identificadas após 20 semanas de idade gestacional associada a proteinúria ≥ 0,3 mg/24h. Na ausência de proteinúria foram consideradas portadoras de pré-eclâmpsia as pacientes com crise hipertensiva (PA ≥ 160 e/ou 110 mmHg) em pacientes previamente normotensas ou alterações laboratoriais (Ex: plaquetopenia). Uma vez que a diferenciação entre Flare e pré-eclâmpsia pode ser difícil, obedeceram-se aos critérios e conclusões diagnósticas obtidas em discussões conjuntas entre as equipes de reumatologia e obstetrícia;

3.3.9 Pré-eclâmpsia sobreposta: nas pacientes com diagnóstico de hipertensão crônica e/ou proteinúria a ocorrência de pré-eclâmpsia será considerada se

houver piora da hipertensão (> 20mmHg na pressão diastólica), plaquetopenia (< 100 plaquetas/mL) e/ou aumento da proteinúria com níveis 3 vezes maiores que os níveis iniciais. Obedeceu-se ainda para este diagnóstico a exclusão de flare em decisão conjunta com a equipe de reumatologia;

3.3.10 Síndrome HELLP: síndrome hipertensiva caracterizada por plaquetopenia (< 100 plaquetas/mL), elevação de enzimas hepáticas (AST $\geq$ 70 UI/l) e hemólise (DHL $\geq$ 600 UI/l e bilirrubina $\geq$ 1,2 mg/dl).

4. ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os resultados foram coletados e sistematizados em planilhas de Microsoft Excel®. As análises estatísticas pertinentes foram realizadas a partir do software PRISM- GraphPad8. Para as variáveis categóricas foram calculadas as frequências e respectivos intervalos de confiança. As variáveis contínuas estão apresentadas por meio de média e desvio padrão ou mediana e intervalos interquartis. As diferenças estatísticas, quando pertinentes, foram calculadas a partir do teste de qui-quadrado (x^2). O nível de significância considerado foi de 5%.

5. ASPECTOS ÉTICOS

A pesquisa foi submetida e aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina de Botucatu/UNESP (Parecer Número 3.192.606). Termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) foi aplicado para os casos avaliados de maneira prospectiva e também para aquelas pacientes identificadas em acompanhamento na instituição, principalmente pela disciplina de reumatologia. Para pacientes entre 12 e 17 anos, foi solicitado o Assentimento Livre e Esclarecido e TCLE para os responsáveis. Para os casos retrospectivos de pacientes sem seguimento na instituição foi solicitado termo de dispensa de TCLE. O parecer emitido pelo comitê de ética, bem como os termos relacionados estão apresentados nos Anexos 10.5 e 10.6.

6. RESULTADOS

Um total de 38 gestações entre 31 mulheres com LES foram avaliadas no período de 1º janeiro de 2010 a 31 de agosto de 2019. Cinco pacientes tiveram 2 gestações e uma teve 3 gestações no período avaliado. Houve uma gestação gemelar. Um total de 36 recém-nascidos vivos foram avaliados. Em 7 casos o diagnóstico de LES foi realizado durante a gestação. Todas as pacientes foram acompanhadas no pré-natal do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu e deram à luz na Maternidade desta instituição.

A tabela 1 apresenta as características demográficas das pacientes cujas gestações foram avaliadas neste estudo.

Tabela 1. Características demográficas de 38 gestações de pacientes com LES

Variável	N	%	IC 95%
Idade	27.4 ± 6.08 anos		25,3 - 29,3
Raça/etnia			
Branca	28 / 31	90,3	
Negra	2 / 31	6,4	
Parda	1 / 31	3,2	
Paridade			
Primigesta	13 / 38	34,2	
2 – 4 partos	23 / 38	60,5	
≥ 5 partos	2 / 38	5,3	
Abortamentos prévios (pelo menos 1 abortamento)	13 / 38	34,2	
Intervalo entre diagnóstico do LES e a gestação			
<2 anos	12 / 38	31,6	
2-4 anos	7 / 38	18,4	
>4 anos	19 / 38	50,0	

Os dados estão apresentados em número absoluto, percentagem ou média ± desvio padrão. IC: Intervalo de Confiança.

Tabela 2. Características demográficas de 38 gestações de pacientes com e sem nefrite lúpica

Variável	Gestações com nefrite lúpica - N (%)	IC 95%	Gestações sem nefrite lúpica - N (%)	IC 95%
Idade	28.4 ± 7.1 anos	23.7 – 33.4	26.81 anos ± 5.5 anos	24.6 – 29
Raça/etnia				
Branca	10 (26,3)		24 (63,1)	
Preta	1 (2,6)		2 (5,3)	
Parda	0		1 (2,6)	
Paridade				
Primigesta	5 (13,1)		8 (21,0)	
2-4 partos	4 (10,5)		19 (50,0)	
≥ 5 partos	2 (5,3)		0	
Abortamentos prévios	1 (2,6)		9 (23,7)	

Os dados estão apresentados em número absoluto, percentagem ou média ± desvios padrões; IC: Intervalo de Confiança.

Na tabela 1, para a avaliação da raça/etnia foi considerado o número de pacientes, equivalente à 31 gestantes. Porém na tabela 2, como houve distinção entre gestações com e sem nefrite lúpica, para avaliação da raça/etnia foi considerado o número de gestações, pois uma paciente preta teve uma gestação com e outra gestação sem nefrite lúpica.

As tabelas 3 e 4 apresentam o painel de terapia medicamentosa adotada para pacientes durante a gestação. Como nossa avaliação englobou um longo

período, de 10 anos, notamos que nos casos mais recentes houve predomínio do uso de Hidroxicloroquina, enquanto entre as pacientes do início da coleta, o uso de Difosfato de Cloroquina era mais frequente. Em 18 gestações, notamos a prescrição de Prednisona sendo que, em 5 delas a dose utilizada obedeceu esquema regressivo ao longo da gravidez.

Com relação à prevenção de pré-eclâmpsia, o ácido acetilsalicílico (AAS) foi prescrito isoladamente em 3 gestações e em associação com carbonato de cálcio em 6 gestações. Em outras 7 gestações o carbonato de cálcio foi prescrito isoladamente, entretanto sua indicação parece ter sido reumatológica e não com finalidade de prevenção de pré-eclâmpsia.

Tabela 3. Distribuição das 38 gestações em pacientes lúpicas, de acordo com os medicamentos utilizados

Medicamento(s)	Gestações de pacientes com LES N	%
Hidroxicloroquina	11	28,9
Hidroxicloroquina + Prednisona	4	10,5
Hidroxicloroquina + Prednisona + Azatioprina	3	7,9
Difosfato de cloroquina	4	10,5
Difosfato de cloroquina + Prednisona	7	18,4
Difosfato de cloroquina + Prednisona + Azatioprina	1	2,6
Difosfato de cloroquina + Azatioprina	1	2,6
Prednisona	2	5,3
Outras medicações	5	13,1

The data are presented in absolute number and percentage.

Tabela 4 - Distribuição em grupos de pacientes com e sem nefrite lúpica, de acordo com as medicações utilizadas na gestação.

Medicamento(s)	**Gestações com nefrite lúpica** **N (%)**	**Gestações sem nefrite lúpica** **N (%)**
Hidroxicloroquina	4 (36,3)	8 (29,6)
Hidroxicloroquina + Prednisona	1 (9,1)	4 (14,8)
Hidroxicloroquina + Prednisona + Azatioprina	1 (9,1)	2 (7,4)
Difosfato de Cloroquina	0	3 (11,1)
Difosfato de cloroquina + Prednisona	2 (18,2)	5 (18,5)
Difosfato de cloroquina+ Prednisona + Azatioprina	0	1 (3,7)
Difosfato de cloroquina + Azatioprina	0	1 (3,7)
Prednisona	1 (9,1)	1 (3,7)
Outras medicações	2 (18,2)	2 (7,4)

Os dados estão apresentados em número absoluto e percentagem

Tabela 5. Características ou intercorrências clínicas entre as 38 gestações em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico

Variável	Gestações de pacientes com LES - N	%
Anemia	15	39,4
IMC > 30	2	5,3
Hipertensão arterial crônica	4	10,5
Flare	5	13,1
Nefrite lúpica	11	29,0
Piora da função renal	5	13,1
Necessidade de diálise na gestação	2	5,3
Comprometimento pulmonar	0	0
Comprometimento cerebral	1	2,6
Comprometimento cardíaco	1	2,6
Síndrome de anticorpo antifosfolípide	3	7,9

Os dados estão apresentados em número absoluto e percentagem

Tabela 6. Características e complicações clínicas entre as 38 gestações de paciente com e sem nefrite lúpica

Variável	Gestações de pacientes com nefrite lúpica N (%)	Gestações de pacientes sem nefrite lúpica N (%)	p
Anemia	7 (63,3)	8 (29,6)	0,05
IMC > 30	0	2 (7,4)	0,35
Hipertensão arterial crônica	3 (27,3)	1 (3,7)	0,03
Flare	4 (14,8)	1 (3,7)	<0,05
Piora da função renal	3 (27,3)	2 (7,4)	0,10
Diálise na gestação	2 (7,4)	0	0,02
Comprometimento pulmonar	0	0	-
Comprometimento neurológico	1 (9,1)	0	0,11
Comprometimento cardíaco	0	1 (3,7)	<0,0001
Síndrome do anticorpo antifosfolípide	0	3 (11,1)	0,24
Anti-SSA/Ro positivo	0	2 (7,4)	0,35

A porcentagem foi calculada com base no n pacientes de cada grupo. Lúpus com nefrite (n=11). Lúpus sem nefrite (n=27). Os dados estão apresentados em número absoluto e percentagem.

Entre os desfechos clínicos das pacientes com LES, 15 delas apresentaram anemia, entretanto apenas 2 necessitaram de transfusão durante a gestação. Quatro pacientes possuíam o diagnóstico prévio de hipertensão arterial crônica, sendo que 2 delas necessitaram de medicamento anti-hipertensivo desde o primeiro trimestre e 1 delas evoluiu com pré-eclâmpsia sobreposta. A outra paciente com PE sobreposta não fez uso de anti-hipertensivo desde o início da gravidez mas teve necessidade de mantê-lo no primeiro ano pós parto. Cinco pacientes apresentaram piora da função renal em algum período da gestação. Quatro dessas pacientes possuía o antecedente de nefrite lúpica. A paciente com comprometimento cardíaco mantém seguimento com a cardiologia.

Em 5 gestações, houve manifestação de *flare*. Apenas 2 pacientes foram diagnosticadas com síndrome do anticorpo antifosfolípide. Uma delas teve 2 gestações, sendo um óbito fetal. Dentre as pacientes que necessitaram de diálise na gestação, uma delas possuía antecedente de LES e transplante renal com doença renal crônica do enxerto. Esta paciente evoluiu com síndrome HELLP, sendo indicada a interrupção da gestação com 25 semanas e nascimento de feto com restrição de crescimento e extremo baixo peso (< 500g) com consequente óbito neonatal. A outra paciente, já com diagnóstico de LES há 15 anos, iniciou a gestação com mau controle da doença. Foi necessária a antecipação do parto com 34 semanas e 1 dia. Ambas iniciaram hemodiálise no segundo trimestre.

Tabela 7. Desfechos obstétricos e perinatais entre 38 gestações e 36 nascidos vivos de pacientes com lúpus eritematoso sistêmico

Desfecho	Gestações com LES N	%	IC 95%
Idade Gestacional	36 semanas e 2 dias (±3 semanas ± 2 dias)	-	35,4-38,0 (semanas) 1,8-3,2(dias)
Prenhez ectópica	1 / 38	2,6	
Abortamentos	2 / 38	5,3	
Óbitos fetais	1 / 38	2,9	
Óbito neonatais	2 / 36	5,6	
Antecipação do parto	18 / 35	51,4	
Prematuridade	7 / 35	20	
Peso	2943g (1775-3450g)		
Restrição de crescimento fetal	7 / 36	19,4	
Mal formação fetal	0	0	
Pré-eclâmpsia	7 / 36	19,4	
Eclâmpsia	0	0	
Síndrome HELLP	1 / 35	2,8	
Parto vaginal	19 / 36	54,3	
Parto cesáreo	17 / 36	48,6	

Os dados estão apresentados em número absoluto; percentagem ou média ± desvios padrões ou mediana e intervalos interquartis.

Tabela 8. Desfechos obstétricos e perinatais entre 38 gestações e 36 nascidos vivos de pacientes com e sem nefrite lúpica

Desfechos	Gestações de pacientes com nefrite lúpica N (%)	IC 95%	Gestações de pacientes sem nefrite lúpica N (%)	IC 95%	p
Idade gestacional	35,4 ± 5,1 semanas e 2 ± 2,3 dias	31,7-39,0 (semanas) e 0,4-3,6(dias)	37,2 ± 3,2 semanas e 2,7 ± 1,9 dias	35,9-38,5 (semanas) / 1,9-3,4 (dias)	
Gestação ectópica	0		1/27 (3,7)		0,51
Abortamento	1/11 (9,1)		0		0,11
Óbito fetal	0		1/27 (3,7)		0,51
Óbito neonatal	2/10 (20,0)		0		0,02
Antecipação do parto	9/10 (90,0)		9/26 (34,6)		<0,05
Prematuridade	4/10 (40,0)		3/26 (11,5)		0,06
Peso	2923g	1518-2988g	3063	2679-3655g	
Restrição de crescimento fetal	3/10 (30,0)		4/26 (15,4)		0,22
Malformação fetal	0		0		-
Pré-eclâmpsia	3/10 (30,0)		3/26 (11,5)		0,21
Eclâmpsia	0		0		-
Síndrome HELLP	1/10 (10,0)		0		0,11
Parto vaginal	9 / 81,9		8 / 29,6		<0,05
Cesariana	2 / 18,2		19 / 70,3		0,16

Os dados são apresentados em números absolutos; percentagens, médias e desvio padrão ou mediana e intervalos interquartis.

As tabelas 7 e 8 apresentam os desfechos obstétricos e perinatais das pacientes com LES. Excluindo-se os casos de prenhez ectópica e abortamentos, tivemos 36 nascidos vivos decorrentes de 35 gestações, sendo uma delas gemelar. Dentre os resultados, houve 18 gestações com necessidade de antecipação do parto, sendo 6 destas, antes de 37 semanas. Os dois casos de óbito neonatal foram decorrentes de interrupção precoce da gestação devido riscos maternos, com nascimento de prematuros extremos. Houve um caso de óbito fetal em uma paciente portadora de síndrome do anticorpo antifosfolípide e LES.

7. DISCUSSÃO

O presente estudo permitiu relacionar as principais características e os desfechos maternos e perinatais entre pacientes com LES atendidas no ambulatório pré-natal do HCFMB e determinou especial interação com os profissionais da disciplina de reumatologia.

A participação pessoal da autora no acompanhamento das pacientes incluídas de maneira prospectiva permitiu o entendimento dos casos e melhor aprendizado sobre os temas estudados, o que certamente teria sido mais difícil se o estudo fosse apenas retrospectivo. Assim, a metodologia adotada nos pareceu bastante válida, podendo ser recomendada principalmente para estudos clínicos de doenças raras.

A gestação em mulheres com LES é vista como sendo de risco elevado (16). Os desfechos obstétricos de maior ocorrência identificados neste estudo foram a necessidade de antecipação do parto e a prematuridade.

Os desfechos mais graves foram observados em pacientes com nefrite lúpica, semelhante ao que tem sido observado na literatura médica (17). Quanto à prematuridade, estudos recentes demonstraram incidências variando de 10 a 24% (18,10). Em nossa avaliação, identificamos 20% de prematuros. Considerando que a incidência de prematuridade na Maternidade do HCFMB gira em torno de 15%, podemos inferir que os casos de LES ultrapassam as expectativas nesse sentido. Observamos uma tendência à maior incidência de prematuros entre pacientes com histórico de comprometimento renal, ainda que não tenhamos encontrado significância. Porém, torna-se importante ressaltar que o estudo não foi desenhado para identificar tal diferença. De qualquer forma, esse achado se alinha com que tem sido demonstrado na literatura médica (4,17).

Estudos recentes avaliando o efeito da gestação na atividade lúpica ainda não mostram um consenso. Enquanto algumas análises mostram um aumento na atividade da doença (19), outros mostram estabilização ou até melhora do quadro (20). Nossos dados demonstram que houve uma tendência de estabilização da doença, uma vez que em apenas 13,1% das gestações de pacientes com LES houve manifestação de *flare.*

A taxa de abortamento foi de 1,7%, relativamente menor do que as incidências demonstradas em outros estudos. Smyth et al. (2010) encontraram taxa de 16% (8). Já Rezk et al. (2016) encontraram 19.9% em uma avaliação retrospectiva e 8.4% em outra análise prospectiva (14). O fato de recebermos a paciente tardiamente para o pré-natal pode ter contribuído para a dificuldade nessa avaliação, como ocorreu no estudo de Pastore et al. (2019) (21).

Quanto ao uso de medicações, ao avaliar o impacto, principalmente da hidroxicloroquina e da prednisona, observamos que esses fármacos têm sido cada vez mais preconizados, mesmo em pacientes já apresentando remissão da doença, podendo haver proteção contra desfechos como pré-eclâmpsia e prematuridade. Um estudo brasileiro recente, também apontou a importância dessas medicações e suas associações com desfechos mais favoráveis. Neste caso, 92,1% das pacientes receberam terapia específica para LES, sendo elas principalmente hidroxicloroquina e prednisona (21). Vale ressaltar a importância da prednisona no controle da doença durante a gestação e da elevada taxa de uso de cloroquina dentre a população estudada, corroborando os dados da literatura (11,21,22). Os melhores resultados materno-fetais ao longo dos anos podem ser atribuídos também ao fato de manutenção da terapia desde o início da gestação.

A incidência de pré-eclâmpsia entre gestantes com LES é importante, com quadros precoces (9). Em nossa avaliação, a incidência de pré-eclâmpsia foi de 19,4%. Uma metanálise de 2018, que considerou 16 estudos, confirmou a correlação entre LES e pré-eclâmpsia, demonstrando uma OR=2.84, 95% CI=1.87–4.30, corroborando assim com nossa casuística (17). Essa revisão traz como orientações o planejamento da gestação em pacientes apresentando remissão do LES por período mínimo de 6 meses, com melhores resultados entre os casos de remissão há mais de 2 anos. É possível que períodos mais longos do que 6 meses sejam ainda

mais importantes para pacientes com disfunção renal (24,25).

A literatura médica sugere associação importante entre LES e SAAF (12), sendo esta a principal causa de trombose nas pacientes lúpicas (26). Em nosso estudo, a taxa de gestações em que a síndrome esteve presente foi de 7,9%. Entretanto, essa incidência não pode ser considerada de maneira definitiva, uma vez que muitas pacientes não foram investigadas adequadamente para SAAF.

Nefrite lúpica, hipertensão materna e presença de atividade lúpica durante o período gestacional são preditores de desfechos desfavoráveis. Apesar de termos levantado onze gestações com nefrite lúpica, a presença de atividade da doença ocorreu em 4 desses casos, o que mostra a importância do monitoramento pré-natal, com abordagem multidisciplinar visando o sucesso nos desfechos materno-fetais. Vale ainda destacar a relevância do aconselhamento pré concepcional, a fim de iniciar a gestação com baixas doses de terapia imunossupressora e com bom controle da doença.

7.1 Pontos importantes do estudo

Este estudo possibilitou a análise dos desfechos das gestantes lúpicas do ambulatório pré-natal do HCFMB, avaliando resultados ainda não tabulados anteriormente. A participação da autora no seguimento dessas pacientes possibilitou também maior entendimento da doença e seu comportamento no período gestacional e pós-gestação.

Além disso, proporcionou uma maior integração entre as equipes, principalmente da Obstetrícia e da Reumatologia, favorecendo discussões acerca do tema a fim de aprimorar os cuidados oferecidos.

7.2 Limitações

Como entraves à análise realizada, destacam-se a irregularidade e a inconsistência das avaliações laboratoriais, principalmente em relação aos marcadores de atividade lúpica. A perda do seguimento no pós-parto também prejudicou a avaliação posterior dessas pacientes. Por fim, ainda que essa avaliação tenha encorajado a assistência quanto à gestação em pacientes com LES, estamos cientes de que nossa casuística ainda não é robusta. É possível que nossos resultados pudessem ter sido mais expressivos na presença de um grupo controle, porém, os achados apresentados são importantes.

8. Conclusões

Concluindo nosso estudo, pudemos identificar os principais desfechos maternos e perinatais quanto ao grupo de gestantes com LES atendidas na Maternidade do HCFMB. Entre as variáveis clínicas estudadas, o histórico de nefrite lúpica se mostrou importante, com impacto principalmente sobre as decisões de antecipação do parto.

9. REFERÊNCIAS

1. Murphy G, Isenberg D. Effect of gender on clinical presentation in systemic lupus erythematosus. Rheumatology (Oxford). 2013;52(12):2108–15.
2. Tedeschi SK, Massarotti E, Guan H, Fine A, Bermas BL, Costenbader KH. Specific systemic lupus erythematosus disease manifestations in the six months prior to conception are associated with similar disease manifestations during pregnancy. Lupus. 2015;24(12):1283-92.
3. Tandon A, Ibañez D, Gladman DD, Urowitz MB. The effect of pregnancy on lupus nephritis. Arthritis Rheum. 2004;50(12):3941-6.
4. Tedeschi SK, Guan H, Fine A, Costenbader KH, Bermas B. Organ-specific systemic lupus erythematosus activity during pregnancy is associated with adverse pregnancy outcomes. Clin Rheumatol. 2016;35(7):1725-32.
5. Ruiz-Irastorza G, Khamashta MA, Gordon C, et al. Measuring systemic lupus erythematosus activity during pregnancy: validation of the lupus activity index in pregnancy scale. Arthritis and rheumatism. 2004; 51:78–82.
6. Sato JL, De Oliveira L, Kirsztajn GM, Sass N. Chronic kidney disease in pregnancy requiring first-time dialysis. Int J Gynaecol Obstet. 2010;111(1):45-48.
7. Bramham K, Hunt BJ, Bewley S, Germain S, Calatayud I, Khamashta MA, Nelson-Piercy C. Pregnancy outcomes in systemic lupus erythematosus with and without previous nephritis. J Rheumatol. 2011;38(9):1906-13.
8. Smyth A, Oliveira GH, Lahr BD, Bailey KR, Norby SM, Garovic VD. A systematic review and meta-analysis of pregnancy outcomes in patients with systemic

lupus erythematosus and lupus nephritis. Clin J Am Soc Nephrol. 2010;5(11):2060-8.

9. WORLD HEALTH ORGANIZATION. WHO recommendations for prevention and treatment of pre-eclampsia and eclampsia. Geneva, Switzerland, n. 27, 2011.
10. Eudy AM, Jayasundara M, Haroun T, Neil L, James AH, Clowse MEB. Reasons for cesarean and medically indicated deliveries in pregnancies in women with systemic lupus erythematosus. Lupus. 2018;27(3):351-356.
11. Do SC, Rizk NM, Druzin ML, Simard JF. Does Hydroxychloroquine Protect against Preeclampsia and Preterm Delivery in Systemic Lupus Erythematosus Pregnancies? Am J Perinatol. 2020 Jan 3. doi: 10.1055/s-0039-3402752.
12. Pons-Estel GJ, Andreoli L, Scanzi F, Cervera R, Tincani A. The antiphospholipid syndrome in patients with systemic lupus erythematosus. J Autoimmun. 2017;76:10-20.
13. Bundhun PK, Soogund MZS, Huang F. Arterial/venous thrombosis, fetal loss and stillbirth in pregnant women with systemic lupus erythematosus versus primary and secondary antiphospholipid syndrome: a systematic review and meta-analysis. BMC Pregnancy Childbirth. 2018;18(1):212.
14. Rezk M, Ellakwa H, Al-Halaby A, Shaheen A, Zahran A, Badr H. Predictors of poor obstetric outcome in women with systemic lupus erythematosus: a 10-year experience of a university hospital. J Matern Fetal Neonatal Med. 2017;30(17):2031-203

15. Fenton TR, & Kim JH A systematic review and meta-analysis to revise the Fenton growth chart for preterm infants. BMC Pediatrics, 2013; 13(1).
16. Lateef A, Petri M. Managing lupus patients during pregnancy. Best Pract Res Clin Rheumatol. 2013; 27(3).
17. Wu J, Ma J, Zhang WH, Di W. Management and outcomes of pregnancy with or without lupus nephritis: A systematic review and meta-analysis. Ther Clin Risk Manag, 2018. V.14:885-901.
18. Harrison MS, Goldenberg RL. Global burden of prematurity. Seminars in Fetal and Neonatal Medicine, 2016 v.21:74-79.
19. Cortés-Hernández J, Ordi-Ros J, Paredes F, Casellas M, Castillo F, Vilardell-Tarres M. Clinical predictors of fetal and maternal outcome in systemic lupus erythematosus: a prospective study of 103 pregnancies. Rheumatology. 2002 v. 41(6):643-650.
20. Georgiou PE, Politi EN, Katsimbri P, Sakka V, Drosos AA. Outcome of lupus pregnancy: a controlled study, Rheumatology, 2000. 39(9):1014-1019.
21. Pastore DEA, Costa ML, Surita FG. Systemic lupus erythematosus and pregnancy: the challenge of improving antenatal care and outcomes. Lupus. 2019. 28(12):1417-1426.
22. Eudy AM, Siega-Riz AM, Engel SM, Franceschini N, Howard AG, Clowse MEB, Petri M. Effect of pregnancy on disease flares in patients with systemic lupus erythematosus. Annals of the Rheumatic Diseases (2018) 77:855-860.
23. Mol BWJ, Roberts CT, Thangaratinam S, Magee L A, de Groot CJM, Hofmeyr GJ. Pre-eclampsia. The Lancet (2016) 387:999-1011

24. Koh JH, Ko HS, Lee J, Jung SM, Kwok SK, Ju JK, Park SH. Pregnancy and patients with preexisting lupus nephritis: 15 years of experience at a single center in Korea. Lupus (2015), v. 24(7):764-772.

25. Saaveda MA, Cruz-Reyes C, Vera-Lastra O, Romero GT, Cruz-Cruz P, Arias-Flores R, Jara LJ. Impact of previous lupus nephritis on maternal and fetal outcomes during pregnancy, Clin Rheumatol, (2012) May;31(5):813-9. doi: 10.1007/s10067-012-1941-4

26. Ruiz-Irastorza G, Egurbide MV, Ufalde J, Aguirre C. High impact of antiphospholipid Syndrome on Irreversible Organ Damage and Survival of Patients With Systemic Lupus Erythematosus. Archives of Internal Medicine., (2004); 164(1):77-82.

10. ANEXOS

10.1 TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE) RESOLUÇÃO 466/2012

CONVIDO, o Senhor (a) para participar do Projeto de Pesquisa intitulado “Avaliação dos desfechos maternos e perinatais em gestantes portadoras de Lúpus Eritematoso Sistêmico” que será desenvolvido por mim Maria Laura Marconi França, residente do terceiro ano de Ginecologia e Obstetrícia, com orientação do profissional médico e Professor (a) Dr Leandro Gustavo de Oliveira da Faculdade de Medicina de Botucatu –UNESP.

Estou estudando Lúpus Eritematoso Sistêmico com ou sem acometimento renal. Será um estudo observacional, avaliando pacientes de janeiro de 2010 e 30 de agosto de 2019. A coleta de dados será através de revisão de prontuário médico.

Solicito também seu consentimento para consultar seu prontuário médico para coletar outras informações lá contidas como exames laboratoriais, dados do nascimento do bebê, medicamentos utilizados durante a gestação, referentes a consultas feitas anteriormente pela Senhora.

Este estudo visa beneficiar futuras pacientes portadoras de Lúpus para ajudar a equipe de pesquisadores a elaborar uma estratégia de manejo para melhorar o atendimento à estas gestantes em nosso serviço.

Fique ciente de que sua participação neste estudo é voluntária e que mesmo após ter dado seu consentimento para participar da pesquisa, você poderá retirá-lo a qualquer momento, sem qualquer prejuízo na continuidade do seu tratamento.

Este Termo de Consentimento Livre e Esclarecido será elaborado em 2 vias de igual teor, o qual 01 via será entregue à senhora devidamente rubricada, e a outra via será arquivada e mantida pelos pesquisadores por um período de 5 anos após o término da pesquisa.

Qualquer dúvida adicional você poderá entrar em contrato com o Comitê de Ética em Pesquisa através dos telefones (14) 3880-1608 ou 3880-1609 que funciona de 2ª a 6ª feira das 8:00 às 12.00 e das 13.30 às 17 horas, na Chácara Butignolli s/nº em Rubião Júnior – Botucatu - São Paulo. Os dados de localização dos pesquisadores estão abaixo descritos,

Após terem sido sanadas todas minhas dúvidas a respeito deste estudo, CONCORDO em participar de forma voluntária, estando ciente que todos os meus dados estarão resguardos através do sigilo que os pesquisadores se comprometeram. Estou ciente que os resultados desse estudo poderão ser publicados e revistas científicas.

Botucatu, _____/_____/_____

_____ _____

Pesquisador Participante da Pesquisa

Nome: Maria Laura Marconi França

Endereço: Faculdade de Medicina de Botucatu Departamento de Ginecologia, Obstetrícia e Mastologia Endereço: Distrito de Rubião Júnior. s/nº; Botucatu – SP; CEP: 18618-970

Telefone: 3880-0000

Email: mlaurafranca@gmail.com

Nome: Prof. Dr. Leandro Gustavo de Oliveira

Endereço: Faculdade de Medicina de Botucatu Departamento de Ginecologia, Obstetrícia e Mastologia Endereço: Distrito de Rubião Jr. s/nº; Botucatu – SP; CEP: 18618-970

Telefone: 3880-0000

Email: leandro.gustavo@unesp.br

10.2 TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE) RESOLUÇÃO 466/2012

Para Responsável Legal de participantes de 12 anos a 17 anos/11 meses e 29 dias

CONVIDO, o Senhor (a)_____responsável pelo menor _____ para participar Projeto de Pesquisa intitulado “Avaliação dos desfechos maternos e perinatais em gestantes portadoras de Lúpus Eritematoso Sistêmico” que será desenvolvido por mim Maria Laura Marconi França, residente do terceiro ano de Ginecologia e Obstetrícia, com orientação do profissional médico e Professor (a) Dr Leandro Gustavo de Oliveira da Faculdade de Medicina de Botucatu –UNESP.

Estou estudando Lúpus Eritematoso Sistêmico com ou sem acometimento renal. Será um estudo observacional, avaliando pacientes de janeiro de 2010 e 30 de agosto de 2019. A coleta de dados será através de revisão de prontuário médico.

Solicito também seu consentimento para consultar seu prontuário médico para coletar outras informações lá contidas como exames laboratoriais, dados do nascimento do bebê, medicamentos utilizados durante a gestação, referentes a consultas feitas anteriormente pela Senhora.

Este estudo visa beneficiar futuras pacientes portadoras de Lúpus para ajudar a equipe de pesquisadores a elaborar uma estratégia de manejo para melhorar o atendimento à estas gestantes em nosso serviço.

Informo que a participação de sua filha neste estudo é voluntária e que mesmo após o senhor ter dado o consentimento para que ele participe da pesquisa, o senhor poderá retirar o consentimento a qualquer momento, sem qualquer prejuízo na continuidade do seu tratamento.

Este Termo de Consentimento Livre e Esclarecido será elaborado em 2 vias de igual teor, o qual 01 via será entregue ao Senhor (a) devidamente rubricada, e a outra via será arquivada e mantida pelos pesquisadores por um período de 5 anos após o término da pesquisa.

Qualquer dúvida adicional você poderá entrar em contrato com o Comitê de Ética em Pesquisa através dos telefones (14) 3880-1608 ou 3880-1609 que funciona de 2ª a 6ª feira das 8.00 às 12.00 e das 13.30 às 17horas, na Chácara Butignolli s/nº em Rubião Júnior – Botucatu - São Paulo. Os dados de localização dos pesquisadores estão abaixo descritos:

Após terem sido sanadas todas minhas dúvidas a respeito deste estudo, CONCORDO na qualidade de "Representante Legal" a participação de meu (minha) filho(a) de forma voluntária, estando ciente que todos os seus dados estarão resguardados através do sigilo que os pesquisadores se comprometeram. Estou ciente que os resultados desse estudo poderão ser publicados em revistas científicas, sem no entanto, que minha identidade seja revelada.

Botucatu,_____/___/_____

_____ _____

Pesquisador Representante Legal pelo Participante da Pesquisa

Nome: Maria Laura Marconi França

Endereço: Faculdade de Medicina de Botucatu Departamento de Ginecologia, Obstetrícia e Mastologia Endereço: Distrito de Rubião Jr. s/nº; Botucatu – SP; CEP: 18618-970

Telefone: 3880-0000

Email: mlaurafranca@gmail.com

Nome: Prof. Dr. Leandro Gustavo de Oliveira

Endereço: Faculdade de Medicina de Botucatu Departamento de Ginecologia, Obstetrícia e Mastologia Endereço: Distrito de Rubião Jr. s/nº; Botucatu – SP; CEP: 18618-970

Telefone: 3880-0000

Email: leandro.gustavo@unesp.br

10.3 TERMO DE ASSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TALE) RESOLUÇÃO 466/2012

Para menores entre 12 a 17 anos/11meses e 29 dias

CONVIDO, você para participar do Projeto de Pesquisa intitulado “Avaliação dos desfechos maternos e perinatais em gestantes portadoras de Lúpus Eritematoso Sistêmico”, que será desenvolvido por mim Dra Maria Laura Marconi França, médica, residente do terceiro ano de Ginecologia e Obstetrícia, com orientação do profissional Professor Dr. Leandro Gustavo de Oliveira da Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP.

Caso concorde em participar da pesquisa você deverá assinar este Termo de Assentimento e seu Representante Legal assinará o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido para participantes de pesquisa entre 11 a 17 anos/11 meses e 29 dias

Estou estudando Lúpus Eritematoso Sistêmico com e sem acometimento renal. Será um estudo observacional, avaliando pacientes de janeiro de 2010 e 30 de agosto de 2019. A coleta de dados será através de revisão de prontuário médico.

Solicito também seu consentimento para levantar seu prontuário médico para coletar informações lá contidas como referentes a suas consultas realizadas anteriormente.

Este estudo visa beneficiar futuras pacientes portadoras de Lúpus para ajudar a equipe de pesquisadores a elaborar uma estratégia de manejo para melhorar o atendimento à estas gestantes em nosso serviço.

Fique ciente, que a participação neste estudo é voluntária e que mesmo após ter dado consentimento para participar da pesquisa, você poderá retirar a qualquer momento, sem qualquer prejuízo na continuidade do tratamento, ou qualquer outra atividade em que você esteja participando.

Este Termo de Consentimento Livre e Esclarecido será elaborado em 2 vias de igual teor, o qual 01 via será entregue a você devidamente rubricada, e a outra via será arquivada e mantida pelos pesquisadores por um período de 5 anos após o término da pesquisa.

Qualquer dúvida adicional você poderá entrar em contrato com o Comitê de Ética em Pesquisa através dos telefones (14) 3880-1608 ou 3880-1609 que funciona de 2ª a 6ª feira das 8.00 às 12.00 e das 13.30 às 17horas, na Chácara Butignolli s/nº em Rubião Júnior – Botucatu - São Paulo. Os dados de localização dos pesquisadores estão abaixo descritos:

Após terem sido sanadas todas minhas dúvidas a respeito deste estudo, CONCORDO em participar de forma voluntária, estando ciente que todos os meus dados estarão resguardos através do sigilo que os pesquisadores se comprometeram. Estou ciente que os resultados desse estudo poderão ser publicados e revistas científicas.

Botucatu,_____/___/_____

_____ _____

Pesquisador Participante da Pesquisa

Nome: Maria Laura Marconi França

Endereço: Faculdade de Medicina de Botucatu Departamento de Ginecologia, Obstetrícia e Mastologia Endereço: Distrito de Rubião Jr. s/nº; Botucatu – SP; CEP: 18618-970

Telefone: 3880-0000

Email: mlaurafranca@gmail.com

Nome: Prof. Dr. Leandro Gustavo de Oliveira

Endereço: Faculdade de Medicina de Botucatu Departamento de Ginecologia, Obstetrícia e Mastologia Endereço: Distrito de Rubião Jr. s/nº; Botucatu – SP; CEP: 18618-970

Telefone: 3880-0000

Email: Leandro.gustavo@unesp.br

10.4 TERMO DE DISPENSA DO TCLE

Botucatu, 29 de janeiro de 2019

Prezados Senhores,

Venho por meio deste solicitar a dispensa de aplicação do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido de Participação em Pesquisa, tendo em vista

o projeto, intitulado “Avaliação dos desfechos maternos e perinatais em gestantes portadoras de Lúpus Eritematosos Sistêmico” será realizado com dados secundários de prontuários de idosos que estiveram internados, na Maternidade da Faculdade de Medicina de Botucatu no período de janeiro de 2010 e agosto de 2019.

Ressalto tratar-se de projeto retrospectivo, com prontuários de pacientes que estiveram internados, na Maternidade da Faculdade de Medicina de Botucatu no período de 1º de janeiro de 2010 e 30 de agosto de 2019.

Não será possível obter assinatura do TCLE, porque se trata de pacientes que estão fora de seguimento, porque na sua maioria tiveram alta, inclusive do acompanhamento ambulatorial ou perderam o seguimento.

Declaro documento anexo a este processo, referente a autorização da pesquisa por Instituição onde será realizada.

Atenciosamente,

Professor Doutor Leandro Gustavo de Oliveira

10.5 PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA E PESQUISA (CEP)

UNESP -FACULDADE DE MEDICINA DE BOTUCATU

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Lupus e Nefropatias na Gestação
Pesquisador: MARIA LAURA MARCONI FRANCA
Área Temática:
Versão: 2
CAAE: 08527119.3.0000.5411
Instituição Proponente: Departamento de Ginecologia e Obstetrícia
Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.227.018

Apresentação do Projeto:
Trata-se de resposta da pesquisadora aos questionamentos desse Colegiado, constantes no Parecer Número 3.192.606, de 12 de março de 2019.
Na ocasião, foram solicitadas adequações no TCLE, a inclusão da assinatura do responsável (Superintendente) na autorização do HCFMB, a padronização do número de participantes, além de questionamentos quanto aos critérios de inclusão e as datas dos documentos postados.
Todos os questionamentos e solicitações foram respondidos de forma clara e satisfatória, não restando, portanto, nenhuma pendência.

Objetivo da Pesquisa:
Os objetivos permanecem inalterados em relação à versão anterior e, portanto, já foram relatados em parecer de 12 de março de 2019 (Parecer Número 3.192.606).

Avaliação dos Riscos e Benefícios:
Já relatados por esse Colegiado em 12 de março de 2019 (Parecer Número 3.192.606).

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:
Conforme relatado em parecer anterior, de 12 de março de 2019, o projeto apresenta relevância científica e social, está bem justificado e a metodologia empregada está descrita de forma clara e satisfatória.
O número de participantes foi corrigido e padronizado, sendo prevista a participação de 60 mulheres. Os critérios de inclusão foram detalhados, conforme solicitação. Está prevista a

Endereço: Chácara Butignoli , s/n
Bairro: Rubião Junior **CEP:** 18.618-970
UF: SP **Município:** BOTUCATU
Telefone: (14)3880-1609 **E-mail:** cep@fmb.unesp.br

participação também de adolescentes, com idade entre 12 e 18 e, então, foram incluídos TALE e TCLE ao responsável.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Em relação ao parecer anterior, foram reinseridos o Termo de Anuência do HCFMB devidamente assinado pelo Superintendente e o TCLE corrigido, conforme solicitações. Foram ainda acrescentos o TALE e o TCLE, considerando que está prevista a participação de adolescentes (12 a 18 anos).

Os demais documentos foram anteriormente anexados e apreciados por esse Colegiado.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Após análise em REUNIÃO EXTRAORDINÁRIA, o Colegiado deliberou APROVADO o projeto de pesquisa apresentado.

Considerações Finais a critério do CEP:

Conforme deliberação do Colegiado em reunião EXTRAORDINÁRIA do Comitê de Ética em Pesquisa da FMB/UNESP, realizada em 26 de MARÇO de 2019, o projeto reanalisado está APROVADO para ser iniciado, sem (com) necessidade de envio à CONEP.

No entanto, ao final da execução do projeto de pesquisa, é necessário enviar o "Relatório Final de Atividades", na forma de "NOTIFICAÇÃO", via sistema Plataforma Brasil.

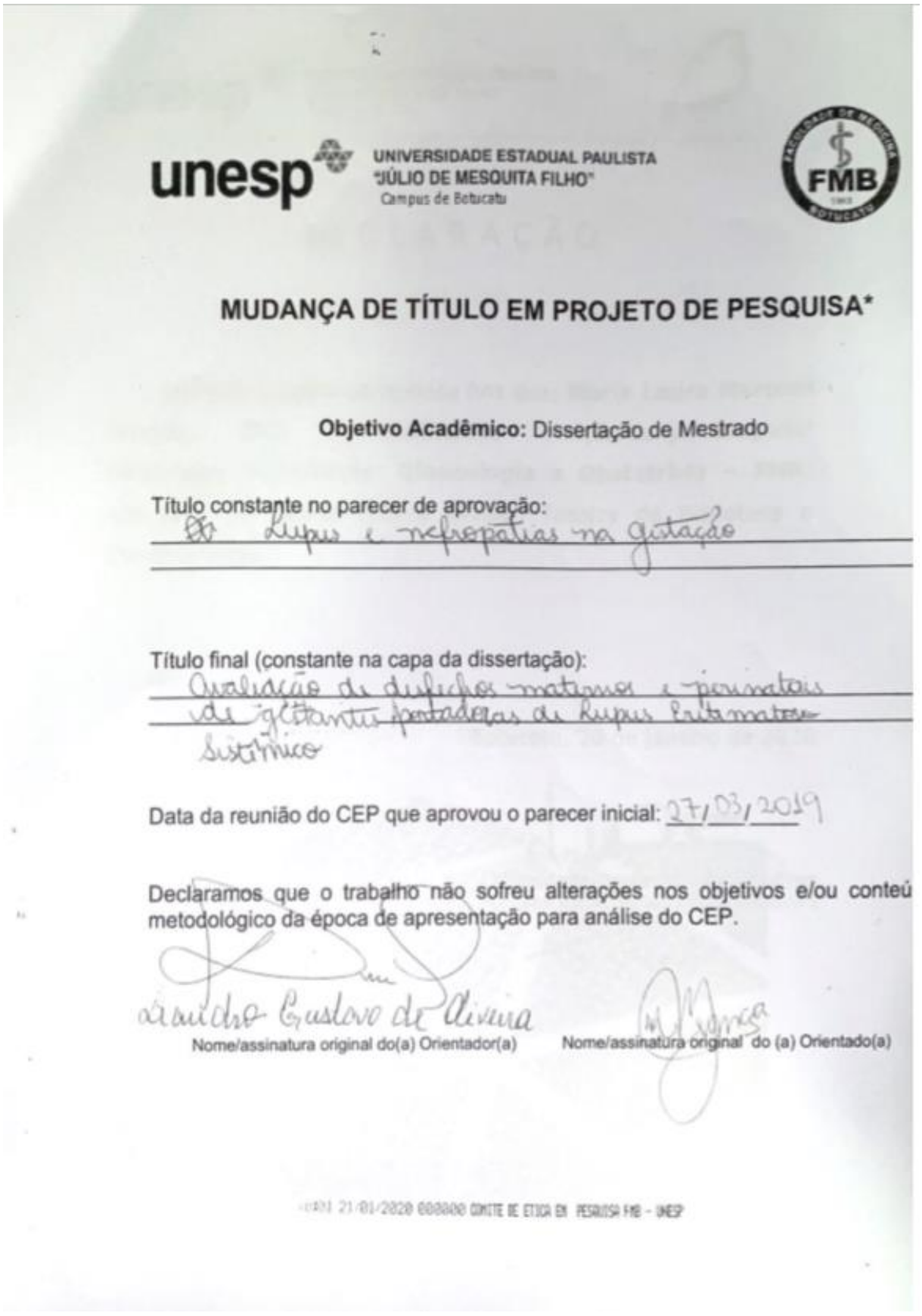
Atenciosamente,

Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina de Botucatu - UNESP

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇOES_BASICAS_DO_PROJETO_1103420.pdf	15/03/2019 21:15:27		Aceito
Outros	cartaresposta.pdf	15/03/2019 21:14:58	MARIA LAURA MARCONI FRANCA	Aceito
Folha de Rosto	plataforma.pdf	15/03/2019 21:12:53	MARIA LAURA MARCONI FRANCA	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projeto.docx	14/03/2019 15:49:12	MARIA LAURA MARCONI FRANCA	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	declaracao_aceite_fmb.pdf	14/03/2019 15:38:47	MARIA LAURA MARCONI FRANCA	Aceito
TCLE / Termos de	tcle_maior.docx	14/03/2019	MARIA LAURA	Aceito

10.6 MUDANÇA DE TÍTULO EM PROJETO DE PESQUISA



unesp UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA "JÚLIO DE MESQUITA FILHO" Campus de Botucatu

FMB

MUDANÇA DE TÍTULO EM PROJETO DE PESQUISA*

Objetivo Acadêmico: Dissertação de Mestrado

Título constante no parecer de aprovação:
Lúpus e nefropatias na gestação

Título final (constante na capa da dissertação):
Avaliação de distúrbios maternos e perinatais de gestantes portadoras de Lupus Eritematoso Sistêmico

Data da reunião do CEP que aprovou o parecer inicial: 27/03/2019

Declaramos que o trabalho não sofreu alterações nos objetivos e/ou conteú metodológico da época de apresentação para análise do CEP.

Claudio Gustavo de Oliveira
Nome/assinatura original do(a) Orientador(a)

Nome/assinatura original do (a) Orientado(a)

(*) 21/01/2020 COMITE DE ETICA EM PESQUISA FMB - UNESP