

LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO A GESTAÇÃO E OS RINS

Dryelle Lohanne dos Reis SEVERIANO^{1*}

Xisto Sena PASSOS²

Cristiene Costa CARNEIRO³

¹Aluna do curso de Graduação em Biomedicina da Universidade Paulista – UNIP.

²Doutor em Medicina Tropical pela Universidade Federal de Goiás. Professor Titular do Curso de Biomedicina da Universidade Paulista – UNIP.

³Mestre em Biologia Celular e Molecular pela Universidade Federal de Goiás. Professora Titular do Curso de Biomedicina da Universidade Paulista – UNIP

*Endereço para correspondência do autor: Dryelle Lohanne dos Reis Severiano – Rua da Alegria qd 03 It 04, Vila Souza, Cep. 74.987.720 Aparecida de Goiânia, Goiás. Cel (62) 9393-6950. Email: dryellereis@live.com

Recebido em: 28/10/2015 - Aprovado em: 11/07/2016 - Disponibilizado em: 18/12/2016

RESUMO

O Lúpus Eritematoso Sistêmico é uma doença crônica multifatorial de etiopatogenia desconhecida, que atinge principalmente mulheres negras em idade reprodutiva, entre 15 e 45 anos, podendo causar complicações renais e durante a gestação. O presente estudo se trata de uma revisão bibliográfica narrativa de aspecto qualitativo, tendo como objetivo a análise da literatura publicada em artigos de revistas científicas sobre o lúpus, a gestação e as complicações renais causadas pela doença. A coleta de dados foi realizada por meio de artigos publicados nos sites de ciências da saúde no período de 2005 a 2015, usando como descritores para as buscas bibliográficas os termos lúpus eritematoso sistêmico, gravidez, nefrite lúpica, anticorpos e diagnóstico clínico. A partir dos dados obtidos dos artigos consultados, foi observado que as principais complicações da doença envolvem a nefrite, alterações hematológicas, complicações no sistema nervoso central, na pele e articulações. Essas complicações são causadas, pela produção de autoanticorpos, que ao formarem complexos imunes se depositam nos órgãos citados acima. Há alguns anos, a gestação para pacientes com lúpus era totalmente proibida, ainda hoje, trata-se de uma gestação arriscada, tanto para a mãe quanto para o feto, entretanto, o controle evolutivo da doença antes da gestação é fundamental. Ainda não existe uma causa definida para o lúpus, sabe-se, porém, que diferentes fatores podem desencadeá-lo, tais como: mutações gênicas; fatores ambientais; luz solar, raios ultravioleta, agentes químicos, medicamentos, conservantes; e fatores hormonais. O lúpus é uma doença de difícil diagnóstico e controle, sendo necessários novos estudos sobre o assunto.

Palavras-chave: Lúpus Eritematoso Sistêmico. Gravidez. Nefrite Lúpica. Anticorpos. Diagnóstico Clínico.

SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS PREGNANCY AND KIDNEYS

ABSTRACT

Systemic lupus erythematosus is a chronic multifactorial disease of unknown etiology that primarily affects black women of reproductive age, between 15 and 45 years and may cause kidney complication during pregnancy. This study is a literature review of narrative qualitative aspect, aiming the analysis of the literature published in scientific journal articles on lupus, pregnancy and kidney complications caused by the disease. Data collection was performed by means of articles published in health science sites in the period from 2005 to 2015, using as descriptors for bibliographic search terms systemic lupus erythematosus, pregnancy, lupus nephritis, antibodies and clinical diagnosis. From the data of these articles, it was observed that the main complications of the disease involve nephritis, hematological abnormalities, complications in the central nervous system, skin and joints. These complications are caused by the production of self antibodies that form the immune complexes are deposited in the organs listed above. A few years ago, pregnancy for lupus patients was totally banned, even today, it is a risky pregnancy for both the mother and the fetus, however, the subsequent control of the disease before pregnancy is crucial. Although there is no definite cause for lupus, it is known, however, that different factors can unleash it, such as gene mutations; environmental factors; Sun light, ultraviolet rays, chemicals agents, medicines, preservatives; and hormonal factors. Lupus is a disease difficult to diagnose and control, requiring further studies on the subject.

Keywords: systemic lupus erythematosus. Pregnancy. Lupus Nephritis. Antibodies. Clinical diagnosis.

Introdução

O Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) é uma doença inflamatória crônica multissistêmica e autoimune de etiopatogenia não definida, que atinge principalmente mulheres em idade reprodutiva. A doença pode ocorrer por predisposição genética, fatores ambientais, exposição excessiva aos raios ultravioleta, fatores hormonais ou por uso excessivo de algumas drogas, tais como a sulfadiazina, metildopa, anticonvulsivantes, antibióticos, entre outras (SOUZA et al., 2014).

No LES o paciente produz autoanticorpos contra antígenos nucleares, citoplasmáticos e de membrana celular, ocasionando lesões teciduais mediadas pelo sistema imunológico. Os principais órgãos e tecidos atingidos pelos auto-anticorpos são os rins, o tecido conjuntivo, o sistema

cardiovascular e pulmonar (CICONELLI, 2011).

Gestantes que apresentam essa doença autoimune podem apresentar um maior risco de complicações durante a gestação. Porém, nem sempre a gravidez é contraindicada. Uma gravidez mais saudável em pacientes com LES depende do controle da doença durante a gestação e de um pré-natal rigoroso, sendo comum ocorrer neste período a reativação da doença, comprometimento renal, cardiopulmonar e pré-eclâmpsia / eclâmpsia. (DINIZ-DA-COSTA et al., 2012).

Tendo em vista que o LES é uma doença grave quando não diagnosticada precocemente, ou quando descoberta durante a gestação, o objetivo do presente estudo é fazer uma revisão da literatura sobre essa doença, destacando os riscos relacionados à gestação e ao comprometimento renal (KLUMB et al., 2015).

Revisão da Literatura

Lúpus eritematoso sistêmico

O lúpus é uma doença crônica e autoimune de causa desconhecida, que acomete principalmente mulheres negras em idade reprodutiva, com faixa etária entre 15 e 45 anos, podendo também atingir outras etnias e homens. A doença ocorre devido à perda de equilíbrio da imunorregulação celular, marcada por uma intolerância a

antígenos nucleares e à ativação desregulada dos linfócitos B e T, conseqüentemente à elevada produção de linfócitos B e T autorreativos. Os complexos imunológicos são os principais responsáveis pela lesão nos tecidos e pelos danos no organismo. O LES, assim como outras doenças mediadas por imunocomplexos, pode ser classificado como uma hipersensibilidade tipo III que é causada

por anticorpos beta-lactâmicos específicos das classes IgG e IgM formando complexos circulantes com antígenos beta lactâmicos. Os imunocomplexos são depositados no interior dos vasos levando a fixação do complemento, e se depositam em diversos tecidos causando diversas reações, de hipersensibilidade. As manifestações clínicas da doença incluem febre, erupções cutâneas, urticárias e artralgia. tais sintomas descritos surgem geralmente de uma a três semanas após início da produção dos autoanticorpos (ENSINA et al., 2009).

Os sinais e sintomas da doença podem variar de acordo com o local de acometimento dos auto-anticorpos. Em geral, por causa do comprometimento de órgãos vitais como os rins, coração e pulmão, o paciente se queixa de fadiga, febre, emagrecimento e anorexia. Na pele ocorrem lesões tais como: erupção malar caracterizada por vermelhidão característica fixa, plana ou em relevo na região malar com aparência de asa de borboleta; lesão discoide caracterizada por lesão cutânea eritematosa infiltrada com lesões de queratina aderida e tampões foliculares que evoluem para discromia; úlceras orais e nasofaríngeas caracterizada por feridas na boca e no nariz após exposição a raios UV e alopecia. O paciente também tem dores nas articulações, com edema e derrame articular que é a artrite não erosiva, mialgia, serosites, pleurite, manifestações psiquiátricas, neurológicas e hematológicas (ALMEIDA et al., 2012).

Não existe uma causa definida para a doença, sabe-se, porém, que diferentes fatores podem desencadear o lúpus, tais como: mutações gênicas que desencadeiam deficiência dos componentes C1q, C4a, C4b e C2; fatores ambientais; luz solar, raios ultravioleta, agentes químicos, medicamentos, tabaco, inseticidas, conservantes; e fatores hormonais, uma vez que os hormônios estradiol, testosterona e progesterona tem função imunorregulatória (CRISTINA et al., 2013).

Os estrógenos estimulam as células TCD8+ e TCD4+, linfócitos B e macrófagos, a liberação de citocinas e à expressão do antígeno leucocitário humano (HLA). Em concentrações normais o estradiol tem a habilidade de reduzir o número de células B autorreativas com afinidade por DNA, não as selecionando para a maturação. Altas taxas do estradiol induz a produção de autoanticorpos que possivelmente poderiam ocasionar a expressão clínica do LES. A progesterona diminui a proliferação de células TCD4+ e aumenta o número de células TCD8+ em pacientes portadores do LES. Números elevados de estrógeno promovem uma resposta Th2, favorecendo a produção de autoanticorpos (ALMEIDA et al., 2012).

A prolactina é um hormônio feminino que provoca várias ações nos linfócitos T, protegendo as células contra a apoptose e aumentando o tempo de sobrevivência da mesma tendo também ação estimulante nos linfócitos

B, nas células Natural Killer (NK), macrófagos, neutrófilos e células hematopoiéticas CD34+. A prolactina intervém também na resposta inflamatória e no desenvolvimento de algumas doenças autoimunes, entre elas o LES. Quando a doença é diagnosticada em mulheres, a paciente inicia o tratamento com medicação inibidora de prolactina, pois o índice da mesma aumenta em mulheres com LES quando comparado a mulheres saudáveis. No homem, a testosterona também participa da patogênese da doença, por isso, neles a medicação deve inibir esse hormônio (LEGORRETA-HAQUET et al., 2013).

Para o diagnóstico do LES são feitas provas de atividade inflamatória, pesquisa de inibidor lúpico, anticardiolipina, dosagem de enzimas hepáticas, ecocardiograma, fator antinuclear, células antinucleossomo (LE), anticorpos fosfolipídios, auto-anticorpos específicos e anti-histona. Além disso, nem todos esses marcadores são encontrados nos pacientes com LES, daí a dificuldade para se diagnosticar a doença com rapidez (ADAGMAR; ADRIOLO; ALESSANDRA DELLAVANCE; LUIZ EDUARDO COELHO ANDRADE; PAULO GUILHERME LESER, 2008).

Os exames laboratoriais para o acompanhamento da doença são realizados periodicamente, sendo eles, dosagem de creatinina no soro devido ao fato do comprometimento renal ser comum nessa

doença; hemograma completo, pois uma diminuição nos glóbulos brancos, uma baixa contagem de plaquetas e anemia é encontrada na maioria dos pacientes com LES; proteína c-reativa que indica a presença de inflamação, de forma inespecífica no sangue pode ser indicativo de varias outras doença; exame de urina tipo 1 (EAS) que avalia o funcionamento dos rins; proteinúria que mede a taxa de proteína e creatinina na urina para também avaliar a função renal; Raios x do tórax solicitado em caso de suspeita de que o lúpus esteja afetando os pulmões revelando uma sombra nos pulmões que pode indicar áreas cheias de líquidos ou áreas inflamadas; ecocardiograma, que através das ondas sonoras mede os batimentos cardíacos para detectar possíveis alterações (GIUSEPPE; TERZI, 2013).

Gestação de pacientes com LES

Há alguns anos a gestação para pacientes com LES era totalmente proibida, pois se pensava que sempre teria um alto risco de morte tanto para mãe quanto para o feto. Hoje, com a evolução do conhecimento dos seus aspectos imunológicos a gestação para pacientes com LES é absolutamente possível, uma vez que a mãe consulte o seu médico antes da concepção, para que juntos analisem se a gravidez é viável, ao avaliarem a atividade da doença e o seu prognóstico. Para que seja possível a gestação, é necessário que a doença esteja inativa por um período de seis

a doze meses antes da concepção, evitando assim futuras complicações (DINIZ-DA-COSTA et al., 2012).

A gestante deve ir ao médico constantemente e ser acompanhada por uma equipe de obstetra, reumatologista, psicólogo, urologista, cardiologista e neurologista. Quando a gestação não é planejada e não é acompanhada por toda essa equipe médica, a mãe pode desenvolver algumas complicações como nefrite lúpica, que é considerada muito perigosa durante a gravidez, pois o acometimento renal é considerado um fator de risco para as doenças hipertensivas como a eclampsia (SILVEIRA et al., 2014).

A ativação da nefrite lúpica se dá pelo aumento dos anticorpos anti-DNA causando diminuição dos níveis de complemento e aumento do sedimento urinário (LISBOA; BRITO, 2014).

A hipertensão gestacional se desenvolve quando os níveis da pressão arterial estão maiores que 140/90 mmHG. A pré-eclâmpsia que é uma doença hipertensiva, ocorre geralmente após a 20ª semana de gestação, e se caracteriza pelo aumento graduado da pressão arterial (PA), edema generalizado e muitas vezes provocam alterações na coagulação e na função hepática. Quando a gestante começa a apresentar quadros clínicos mais delicados como convulsão, ocorre evolução para a eclâmpsia. A proteinúria ocorre quando o nível de proteína na urina é superior a 300 mg

em 24 horas, sendo na maioria das vezes uma manifestação tardia da pré-eclâmpsia (PASCOAL, 2002).

O feto também passa por riscos como aborto espontâneo; morte ao nascer e prematuridade associada à atividade da doença, devido à hipertensão materna, medicação anti-hipertensiva, uso de corticóides no início ou no final da gestação, insuficiência placentária e ruptura prematura de membranas e síndrome do lúpus neonatal. O lúpus neonatal é uma doença rara que se desenvolve devido a um processo autoimune transitório ocasionado pela presença de auto-anticorpos maternos na circulação fetal. Os fatores que desencadeiam essas complicações ocorrem devido à reativação da doença. (EDUARDO; ALVES, 2014).

Nefrite Lúpica

A nefrite é uma inflamação dos rins normalmente são os primeiros órgãos a serem afetados após o desencadeamento do LES. Para evitar que ocorram maiores problemas, é necessário que o paciente tome algumas medidas preventivas, como por exemplo, controle rigoroso da hipertensão arterial, obesidade e dislipidemia, interromper o tabagismo, o uso de drogas nefrotóxicas, e o uso de anti-inflamatórios não esteroidais, evitando assim o aparecimento de uma Nefrite Lúpica e até mesmo uma Insuficiência Renal. Inicialmente a doença acomete os túbulos intersticiais e os glomérulos, induzindo o

paciente à hemodiálise precoce, levando esses indivíduos a terem uma expectativa de vida de aproximadamente cinco anos após ter adquirido a doença (DE ZUBIRIA SALGADO; HERRERA-DIAZ, 2012).

As complicações renais são as principais causas de morbidade e mortalidade em pacientes com LES. A avaliação do envolvimento renal e monitoração do desenvolvimento dos sintomas são feitos através de observações clínicas que avaliam a oligúria, edema e hipertensão arterial. Também são realizados exames laboratoriais como: exame do sedimento urinário caracterizado por achados físicos e químicos anormais na urina, identificando células epiteliais, eritrócitos, leucócitos, cilindros, cristais, e microrganismos; proteinúria de 24 horas mede a quantidade de urina excretada em um período de 24 horas avaliando o tipo e a quantidade de proteína liberada e a função renal, creatinina é uma proteína que atua no funcionamento dos músculos sendo obtida por meio dos alimentos ricos em proteína, ela é filtrada pelos rins e excretada na urina, a dosagem dessa proteína avalia a função renal; albumina sérica é uma proteína rica em valor biológico encontrada no plasma e sintetizada no fígado tem como função a manutenção da pressão osmótica, transporte de hormônios produzidos pela tireoide, transporte de ácidos graxos livres, transporte de hormônios lipossolúveis, transporte de bilirrubina não conjugada e controle do pH; C3 avalia

patologias ativadoras do sistema complemento, é sintetizado no fígado, seus níveis diminuídos associados a níveis normais de C4 podem estar associados a glomerulonefrite aguda, glomerulonefrite membranoproliferativa, doença de complexos imunes, lúpus eritematoso sistêmico ativo e deficiência congênita de C3. e pesquisa de anti-DNA é um teste confirmatório para diagnóstico de Lúpus Eritematoso Sistêmico e monitoramento terapêutico. (DE ZUBIRIA SALGADO; HERRERA-DIAZ, 2012).

Pacientes com alterações nos exames laboratoriais descritos anteriormente devem ser submetidos a uma biópsia renal. Tal procedimento é mais preciso, e poderá orientar melhor sobre o tratamento a ser realizado e sobre o prognóstico do paciente (CRUZ, 2008).

O tratamento da Nefrite Lúpica é realizado com a combinação de corticoides e imunossupressores. Alguns pacientes podem apresentar uma recidiva toxicidade associada ao tratamento. Os corticóides podem causar efeitos colaterais como alterações da pele, propensão a infecções e alterações ósseas, alterações metabólicas associadas ao uso crônico de corticóides como ganho de peso, dislipidemia e hipertensão arterial. Os imunossupressores podem causar efeitos colaterais como depressão da medula óssea desencadeando anemia, leucopenia e plaquetopenia, hepatotoxicidade e aumento a

suscetibilidade a infecções (SOUZA et al., 2014).

Discussão

Este estudo foi realizado através da análise de dados de artigos publicados relacionados ao lúpus eritematoso sistêmico e as complicações renais na gestação.

Pelos estudos epidemiológicos consultados, o LES é mais frequente entre mulheres, em uma proporção de dez a doze mulheres para cada homem, sendo maior sua incidência entre mulheres negras, principalmente em fase reprodutiva, entre 15 e 45 anos (ADAGMAR et al., 2008; SATO, 2008).

Existe a probabilidade de o LES ser hereditário, entretanto, o diagnóstico da doença em parentes de primeiro e segundo grau não significa que a pessoa terá a doença, mas há uma grande possibilidade de manifestá-la. A etiologia do LES é caracterizada por fatores genéticos, hormonais e ambientais (VARGAS; ROMANO, 2009).

O LES é uma doença inflamatória crônica auto-imune, caracterizada pela formação de imunocomplexos que atingem múltiplas partes do corpo, principalmente pele, sistema nervoso central, células hematológicas e os rins. Com o passar do tempo, o LES gera uma redução na atividade da doença (remissão). A evolução da mesma pode desencadear um estado terminal em

pacientes com complicações renais. Os mecanismos fisiopatológicos envolvidos no processo da reativação do LES não são completamente entendidos. Sabe-se, porém, que diversos fatores podem acarretar essa reativação, como por exemplo, o estresse e a gravidez (DINIZ-DA-COSTA et al., 2012b) (CARDOSO PEREIRA et al., 2005)

Segundo Klumb (2005), na década de 1950, a gravidez só era permitida em uma paciente entre 1500 portadoras do LES, pois, acreditava-se que se a mulher engravidasse ocorreria exacerbação da doença, morte fetal e materna. Nos últimos vinte anos, o avanço da ciência e o melhor entendimento dos aspectos imunológicos do lúpus, favoreceram um melhor tratamento, resultando no aumento de sobrevida dos pacientes e da qualidade de vida dos mesmos. Tais avanços no tratamento da doença aumentaram também a possibilidade da gestação, desde que o lúpus esteja inativo em um período superior a seis meses, e o médico através de avaliações indique se a gravidez é viável, evitando assim possíveis complicações, como, a reativação da doença, complicações renais e morte materna ou fetal (KLUMB et al., 2005).

Conclusão

Com o avanço da ciência o prognóstico de pacientes com LES vem melhorando. Nos últimos anos as complicações renais durante a gestação em pacientes com Lúpus vêm sendo amplamente reconhecidos como métodos de

estudos de pesquisa clínica e epidemiológica, a gestação não é mais vista de forma impossível tudo, vai depender do quadro clínico da doença e da orientação do médico responsável pela paciente. Tendo em vista que a etiologia do LES ainda é desconhecida se faz necessário à atribuição de novos estudos

Referências

ADAGMAR; ADRIOLO; ALESSANDRA DELLAVANCE; LUIZ EDUARDO COELHO ANDRADE; PAULO GUILHERME LESER. Informação Lúpus Eritematoso Sistêmico. **caderno de informação científica**, v. 4, n. ADRIOLO; ADAGMAR; ALESSANDRA DELLAVANCE; PAULO GUILHERME LESER; LUIZ EDUARDO COELHO ANDRADE, 2008.

ALMEIDA, E. F. DE et al. Pesquisa de autoanticorpos em pacientes com Lúpus Eritematoso Sistêmico : revisão de literatura Search for Autoantibodies in Patients with Systemic Lupus Erythematosus : literature review. **Revista Ciências em Saúde**, v. 2, n. 35, p. 1–11, 2012.

CICONELLI, R. M. Medidas de avaliação em lúpus eritematoso sistêmico. **Revista Brasileira de Reumatologia**, v. 51, n. 1, p. 70–80, 2011.

CRISTINA, E. et al. MECANISMOS IMUNOLÓGICOS DO LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO. p. 1–3, 2013.

CRUZ, B. A. Atualização em Reumatologia : Nefrite Lúpica Update in Rheumatology : Lupus Nephritis. p. 173–177, 2008.

DE ZUBIRIA SALGADO, A.; HERRERA-DIAZ, C. Lupus nephritis: An overview of recent findings. **Autoimmune Diseases**, v. 1, n. 1, 2012.

DINIZ-DA-COSTA, T. et al. Lupus eritematoso sistêmico e gravidez. **Acta Medica Portuguesa**, v. 25, n. 3, p. 448–453, 2012.

sobre o caso para a compreensão das medidas já existentes e para pesquisas de novas medidas a serem aplicadas tanto no tratamento, quanto em uma possível evolução para a cura.

EDUARDO, D.; ALVES, L. Lúpus Eritematoso Sistêmico na Gravidez : Impacto na mãe e no filho. 2014.

ENSINA, L. F. et al. Reações de hipersensibilidade a medicamentos. **Rev. bras. alerg. imunopatol.**, v. 32, n. 2, p. 42–47, 2009.

GIUSEPPE, R.; TERZI, G. Lúpus Eritematoso : Principais Sintomas , Diagnósticos e Terapêutica. n. 19, p. 1–16, 2013.

KLUMB, E. M. et al. Consenso da Sociedade Brasileira de Reumatologia para o diagnóstico, manejo e tratamento da nefrite lúpica. **Revista Brasileira de Reumatologia**, v. 55, n. 1, p. 1–21, 2015.

LEGORRETA-HAQUET, M. V. et al. Prolactin Levels Correlate with Abnormal B Cell Maturation in MRL and MRL / lpr Mouse Models of Systemic Lupus Erythematosus-Like Disease. v. 2013, 2013.

LISBOA, A.; BRITO, I. Lúpus Eritematoso Sistêmico e Gravidez : Implicações Terapêuticas. p. 18–24, 2014.

PASCOAL, F. Hipertensão e gravidez E-mail : v. 9, n. 3, 2002.

SILVEIRA, C. O. et al. Contracepção em mulheres com condições clínicas especiais. Critérios médicos e elegibilidade. **Reprodução & Climatério**, v. 29, n. 1, p. 13–20, 2014.

SOUZA, V. A. DE et al. Association of hypovitaminosis D with Systemic Lupus Erythematosus and inflammation. **Jornal Brasileiro de Nefrologia**, v. 36, n. 4, p. 430–436, 2014.