



Reativação do Lúpus Causado pelo Aumento do Estrogênio durante a Gestação

Aryanne Bernieri de Carvalho¹, Camila Nunes M. Ribeiro²

Resumo

O Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) é uma doença inflamatória crônica, de etiologia desconhecida e de natureza autoimune, caracterizada pela produção de autoanticorpos, ou seja, anticorpos produzidos pelo sistema imune que atuam contra uma ou mais proteínas endógenas. Evolui com manifestações clínicas polimórficas, promovendo quadros inflamatórios em alguns órgãos, com períodos de agravamento e remissões. Por acometer principalmente mulheres jovens, é relativamente comum o aparecimento do LES na gestação. A gravidez é um estado de predomínio de estrogênio que está associado com perfil de citocinas Th2, essencial para a tolerância materna ao feto e manutenção da gravidez. No LES, onde prevalece a imunidade Th2, a gravidez está relacionada com a ativação da doença. O sistema imunológico no período de gestação, associado ao LES, precisa ser melhor estudado. Estudos apontam que o controle da resposta imune seja o ponto chave para se evitar que algumas pacientes com LES desenvolvam a doença durante a gestação. O objetivo deste trabalho é abordar os principais aspectos relacionados aos efeitos da gestação na reativação do Lúpus Eritematoso Sistêmico.

Palavras-chave: Lúpus Eritematoso Sistêmico. Gestação. Reativação. Autoanticorpos.

Abstract

Systemic Lupus Erythematosus (SLE) is a chronic inflammatory disease of unknown aetiology and autoimmune in nature, characterized by the production of autoantibodies, namely, antibodies produced by the immune system that act against one or more endogenous proteins. Evolves with polymorphic clinical manifestations by promoting inflammatory frames in some organs, with periods of aggravation and remissions. By affecting mostly young women, is a relatively common occurrence at LES in pregnancy. Pregnancy is a state of estrogen dominance that is associated with Th2 cytokine profile, essential for maternal tolerance to the fetus and maintenance of pregnancy. In LES, Th2 immunity prevails, the pregnancy is related to the activation of the disease. The immune system in the gestation period, associated with the LES, needs to be better studied. Studies indicate that control of the immune response is the key point in order to avoid that some SLE patients develop the disease during pregnancy. The aim of this paper is to tackle the main aspects related to the effects of pregnancy on reactivation of Systemic Lupus Erythematosus.

Keywords: Systemic Lupus Erythematosus. Gestation. Reactivation. Autoantibodies.

1 Introdução

O lúpus eritematoso sistêmico (LES) é uma doença autoimune crônica, caracterizada pela presença de diversos autoanticorpos. Apresenta maior incidência em mulheres jovens de idade fértil, acometendo nove mulheres para cada homem (SATO *et al*, 2002). Evolui com manifestações clínicas polimórficas, com períodos de exacerbações e remissões. Considerado o protótipo das doenças reumáticas autoimunes, o LES apresenta etiologia não completamente esclarecida, e o

1 Acadêmica do Curso de Bacharelado em Biomedicina da Universidade Tuiuti do Paraná, Curitiba, PR

2 Biomédica, Profa. Dra. Coordenadora do curso de Biomedicina da Universidade Tuiuti do Paraná, Curitiba, PR

desenvolvimento da doença está ligado à predisposição genética e a fatores ambientais, como exposição à radiação ultravioleta e a alguns medicamentos (BALDAÇARA, 2005).

Dentre os fatores genéticos, há evidências de que o alelo associado à molécula do Complexo Principal de Histocompatibilidade tenha papel no desenvolvimento da doença.

Já em relação aos fatores ambientais, a incidência da radiação ultravioleta pela luz solar e agentes químicos como inseticidas, herbicidas, conservantes, tintas, tabacos e medicamentos estão associados ao processo evolutivo da doença.

Existem ainda fatores hormonais, como os hormônios femininos (estrógeno e prolactina) e masculinos (testosterona), que participam da patogênese da doença. O peso de cada um desses fatores vai variar de paciente para paciente (VARGAS E ROMANO, 2009).

O lúpus pode se apresentar de três formas: o lúpus discóide, que é limitado à pele e caracteriza-se por inflamações cutâneas que aparecem na face, nuca e couro cabeludo; lúpus sistêmico, que é a mais grave do que o discóide, pois não se restringe à pele, podendo causar danos a quase todos os órgãos e sistemas do organismo; e a terceira forma de manifestação do lúpus, é aquele induzido pelo uso de certos fármacos, e normalmente nesse caso os sintomas desaparecem após suspender a medicação (VIANNA; SIMÕES; INFORZATO, 2010).

Os sintomas que estão relacionados ao seu diagnóstico são o aparecimento de exantemas cutâneos, artrite e glomerulonefrite, embora estes também sejam comuns na anemia hemolítica, na trombocitopenia e no envolvimento do sistema nervoso central.

Nos pacientes com LES são encontrados muitos anticorpos diferentes, sendo os mais frequentes os anticorpos antinucleares, particularmente os anti DNA, e os outros contra ribonucleoproteínas, histonas e antígenos nucleares. Os complexos imunes formados por esses auto anticorpos e seus antígenos específicos são responsáveis por glomerulonefrite, artrite e por vasculite, envolvendo todas as pequenas artérias através de todo o corpo. A anemia hemolítica e a trombocitopenia são consequências que ocorrem devido aos auto-anticorpos atuarem contra eritrócitos e plaquetas. Sendo assim, o principal teste para a doença é a detecção de anticorpos anti nucleares, anticorpos de DNA de dupla fita que são específicos para o LES (ABBAS, LICHTMAN, POBER, 2008).

A gravidez pode causar exacerbações da doença, pois há grandes alterações imunológicas, endócrinas, metabólicas e vasculares, tornando a gestante susceptível, necessitando intervenção imunossupressiva. No passado, era aconselhado a essas pacientes que evitassem a gravidez pelo temor de complicações maternas e fetais. Atualmente, a melhor compreensão da doença e o manejo multidisciplinar, levaram a melhores resultados perinatais e maternos. Entretanto, sabe-se que gestações em pacientes lúpicas apresentam maiores índices de abortamentos, partos prematuros e restrição do crescimento fetal (RCF). Vários fatores estão associados a esses resultados, como atividade da doença, nefropatia prévia, hipertensão arterial e a presença de anticorpos antifosfolípidos (aPL) (PETRI, 1994). Pode ocorrer ainda, o lúpus neonatal, uma síndrome neonatal e fetal, caracterizada por bloqueio cardíaco e lesões cutâneas. associada à presença de anticorpos contra ribonucleoproteínas citoplasmáticas SSA (Ro) e SSB (La) (DHAR, 2006).

Embora existam muitos estudos avaliando o efeito da gestação na reativação do lúpus, alguns estudos apresentam resultados contraditórios. As séries de casos publicados na década de 50 mostravam que 60% das pacientes com LES apresentavam atividade da doença durante a gestação, com óbito materno em torno de 17%. Assim, a orientação médica desse período era de se contra-indicar a gravidez em pacientes com LES. Entretanto, estudos realizados nas últimas duas décadas têm mostrado que a gestação em mulheres com LES é possível e com bons resultados, desde que ocorra em fase inativa da doença e tenha manejo adequado (INOUE, 1999).

O presente trabalho tem por objetivo principal, através de uma revisão de literatura, reunir dados mais recentes no que diz respeito à reativação do Lúpus Eritematoso causado pelo aumento do estrogênio na gestação.

2 Metodologia

Esta revisão bibliográfica foi baseada em trabalhos científicos através de busca seletiva da literatura em revistas especializadas. Banco de dados como *Pubmed* e *Scielo* foram empregados para este fim, utilizando as palavras-chave: Lúpus Eritematoso Sistêmico, imunidade gestacional, estrogênio, citocinas Th2, autoanticorpo. Além de livros específicos relacionados à patogenia e diagnóstico de Lúpus Eritematoso Sistêmico e imunidade gestacional. No período de dezembro de 2012 a novembro de 2013.

3 Discussão

3.1 Sistema imunológico

Todos os seres humanos apresentam um sistema imunológico ativo, fazendo com que o corpo monte uma resposta eficaz contra qualquer antígeno, eliminando elementos estranhos, mas, no entanto, em alguns casos, o sistema imune falha em reconhecer o próprio organismo, e conseqüentemente ocorre o aparecimento das chamadas doenças auto-imunes (VIANNA, SIMÕES E INFORZATO, 2010).

A principal função do sistema imunológico é atuar na defesa do organismo contra agentes infecciosos, mas, mesmo substâncias não infecciosas podem ser atacadas, e, para isto, basta o organismo reconhecê-las como antígenos estranhos (OLIVEIRA, 2011).

Em todos os indivíduos existe o potencial para a autoimunidade, pois durante seu desenvolvimento, os linfócitos podem expressar receptores específicos para antígenos próprios, e muitos desses antígenos são rapidamente acessíveis ao sistema imune. A tolerância aos antígenos próprios é normalmente mantida por processos de seleção, que evitam a maturação de alguns linfócitos específicos que poderiam atacar autoantígenos, e por mecanismos que inativam ou deletam os linfócitos autoreativos. Não é conhecido se o defeito patogênico primário do LES (falha de tolerância central ou periférica) está nos linfócitos B, nas células T auxiliares ou em ambos (ABBAS, LICHTMAN, POBER, 2002).



A apoptose é um processo de destruição celular ordenado e de remoção dos restos celulares, e várias doenças autoimunes têm sido associadas a alterações neste processo (FRANZ *et al*, 2006). Durante este processo, são expostos componentes nucleares e citoplasmáticos, que estão habitualmente fora do alcance do sistema imunitário, e assim podem ocorrer reações imunes contra elementos do núcleo, citoplasma e membrana (ATASSI, 2008). Quando as células apoptóticas são expostas, as células dendríticas (DC) não ativam as células T, o que já não ocorre no caso de células necróticas (GALLUCCI *et al*, 1999).

O que pode ocorrer, durante o *turnover* normal dos tecidos, é que as células apoptóticas sejam capturadas pelas DC e transportadas para os gânglios linfáticos, onde é induzida tolerância aos antígenos expostos, e, alguma falha no processo de tolerância em relação às células apoptóticas, poderá tornar um indivíduo suscetível ao aparecimento de processos autoimunes e autoanticorpos (MAHONEY e ROSEN, 2005).

Desta forma, a fonte mais provável dos autoantígenos que vão dar origem aos autoanticorpos no lúpus são os restos celulares resultantes da apoptose (RAHMAN E INSEBERG, 2008). As vesículas apoptóticas expõem na sua superfície moléculas intracelulares, que normalmente não são apresentadas ao sistema imunitário, como nucleossomas, Ro 62, Ro 50, La, entre outros (CASCIOLA *et al*, 1994). Anticorpos contra estas substâncias são frequentes em pacientes com LES, e têm sido associados ao desenvolvimento de lesões cutâneas (BIJL e KALLENBERG, 2006).

Na desregulação imune do LES ocorre degradação anormal das células e perda da auto-tolerância; certos antígenos (sobretudo nucleares) são processados por células de apresentação de antígenos (macrófagos, linfócitos B, células dendríticas) em peptídeos. Há expansão de células T auxiliares (CD4) auto-reativas que, através da liberação de citocinas (IL-6, IL-4), posterior ativação, proliferação e diferenciação das células B auto-reativas em células produtoras de anticorpos, com conseqüente produção de quantidades excessivas de anticorpos contra muitos antígenos nucleares. Por conseguinte, surge um perfil imunológico típico no paciente com LES – o desenvolvimento de níveis elevados de anticorpos antinucleares (ANA), sobretudo contra o DNA, Sm, RNP, Ro, La e outros. Com o curso da doença, a resposta imune é desviada de anticorpos IgM de baixa afinidade e alta reatividade cruzada – através de (hiper)mutação somática – para anticorpos IgG fixadora do complemento de alta afinidade (principalmente IgG1 e 3) e em epítomos mais limitados nos “auto”-antígenos. Idiotipos peculiares dos anticorpos podem estimular a expansão de células T autoreativas, ajudando assim determinados clones de células B a sofrer expansão, com conseqüente produção de mais ANA específicos com idiotipos peculiares. Os hormônios femininos promovem a hiperatividade das células B (ABBAS, LICHTMAN, POBER, 2002).

3.2 Lúpus eritematoso

As doenças autoimunes são doenças inflamatórias crônicas em que se encontra distúrbios da imunidade humoral e celular, dependentes de fatores genéticos, hormonais, psicológicos e

ambientais. O aspecto essencial de uma doença autoimune é a reação imunológica do organismo contra os seus próprios tecidos, com consequente lesão tecidual. Os mecanismos de lesão tecidual nas doenças autoimunes dividem-se em processos mediados por anticorpos e mediados por células. Algumas doenças autoimunes podem ser transmitidas de mãe para filho e são observadas em recém-nascidos de mães com tais doenças. Os sintomas da doença neonatal geralmente diminuem com a diminuição dos níveis de anticorpos maternos (KASPER, 2006).

Dentro deste contexto, encontra-se o Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES), doença autoimune de etiologia desconhecida, que pode afetar diversos órgãos e sistemas como a pele, as articulações, os rins dentre outros. Como nas demais doenças autoimunes, pode estar relacionado a um descontrole do sistema imunológico, por fatores genéticos, ambientais e hormonais (CECATTO *et al.*, 2004).

A enfermidade lúpica ocorre em duas formas clínicas distintas: o Lúpus Eritematoso (LE) discóide, doença dermatológica caracterizada por um exantema intenso, ausência de comprometimento visceral e investigação laboratorial negativa, e o Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES), que apresenta alterações de múltiplos órgãos e sistemas e alterações sorológicas (CARVALHO, 1998).

Lesões cutâneas são muito comuns chegando a estar presentes em 80% dos casos, e se apresentam normalmente em áreas mais expostas à radiação solar, e suas formas variam entre *rash* malar, lesões discóides, maculopapulares e bolhosas. Essas lesões estão associadas a alterações do estado emocional nos pacientes, afetando de forma negativa a aparência dos mesmos, embora normalmente não cheguem a representar risco de morte (RANGEL *et al.*, 2006).

A mortalidade dos pacientes com LES tem uma prevalência cerca de 3 a 5 vezes maior do que na população geral e está relacionada com atividade inflamatória da doença, especialmente quando há acometimento renal e do Sistema Nervoso Central (SNC), ao maior risco de infecções graves decorrentes da imunossupressão e, tardiamente, às complicações da própria doença e do tratamento, sendo a doença cardiovascular um dos mais importantes fatores de morbidade e mortalidade nestes pacientes (CHOGLE, 2007).

Dentre as apresentações mais frequentes do LES está à manifestação de doenças renais, em aproximadamente 30 a 70% dos casos, sendo mais comum em crianças. Os doentes que evoluem para esse tipo de manifestação apresentam risco de infecções agravado devido a perda pela urina de imunoglobulinas e fator B da properdina, ao defeito na imunidade celular, à má nutrição, e ao fato do edema/ ascite constituírem um potencial meio de cultura.

A principal causa de óbito por LES se dá por infecções causadas por bactérias gram negativas, fungos e agentes oportunistas. A linfopenia, a reduzida capacidade fagocítica dos polimorfonucleares, a diminuição do complemento sérico e a asplenia funcional são responsáveis pela frequência e gravidade das infecções. Cerca de 50% dos doentes apresentam anemia moderada, podendo ocorrer alterações da série plaquetária, habitualmente associadas a um hiperesplenismo, assim como da coagulação (FERREIRA *et al.*, 2008).



3.2.1 Diagnóstico clínico do lúpus eritematoso

Para se diagnosticar o LES são considerados critérios clínicos, manifestados ao longo do tempo, e laboratoriais. Um complicador nesse diagnóstico é o amplo diagnóstico diferencial, especialmente nas fases iniciais. Normalmente a doença se manifesta através de lesões cutâneas em mulheres jovens, no período fértil, mas há uma grande variedade de sintomas (ASSIS e BAAKLINI, 2009).

Baseado num conjunto de critérios definidos em 1971, por um grupo de clínicos da *American College of Rheumatology*, estabelece onze critérios no diagnóstico de LES, precisando o paciente apresentar pelo menos quatro para ser considerado doente. São eles: eritema malar, lesão discóide, fotossensibilidade, úlceras orais e nasais, artrite, serosite, comprometimento renal, alterações neurológicas, alterações hematológicas, alterações imunológicas e anticorpos antinucleares. No entanto, embora seja raro, é possível pacientes com LES não apresentarem quatro dos onze critérios citados (SATO *et al*, 2002).

3.2.2 Diagnóstico laboratorial do lúpus eritematoso

Os auto anticorpos são as evidências mais consistentes em exames laboratoriais para o diagnóstico do lúpus eritematoso. Os fatores antinucleares (FAN) estão presentes em quase todos os casos de doença ativa, e reagem com componentes do núcleo, não sendo específicos para o LES. No entanto, em nenhum outro caso existe frequência e título tão elevados destes fatores. Alguns auto anticorpos como o anti- Sm e o anti- DNA de dupla hélice são altamente específicos para o lúpus eritematoso sistêmico. Quando os exames são reagentes aos auto anticorpos, o paciente deve ser submetido à avaliação reumatológica, pois a presença dos auto anticorpos, por si só, não é específica para o diagnóstico do Lúpus Eritematoso podendo indicar, também, outras doenças reumáticas (OMONTE; LENZ; BATISTA, 2006).

Os testes de laboratório são mais úteis quando estão associados às seguintes informações: sinais e sintomas de lúpus (pelo menos quatro dos critérios apresentados pela Associação Americana de Reumatismo), um resultado positivo no teste FAN, que confirma o diagnóstico. Não são necessários mais exames, se uma pessoa tem apenas dois ou três sintomas, então um resultado positivo no ANA (Fator Anti Nuclear- ANA ou FANA- *The Immunofluorescent Antinuclear Antibody*) reforça o diagnóstico. Nesse caso, a menos que testes mais específicos se apresentem reagentes (ex: anti- DNA, anti- Ro- contra RNA), o diagnóstico do lúpus é considerado incerto até que sejam encontrados mais sinais clínicos ou outros exames sanguíneos mais específicos. Pode-se optar por fazer uma biópsia nas erupções cutâneas e nos cabelos do paciente, que podem auxiliar no diagnóstico do Lúpus Sistêmico em 75% dos casos. Testes de laboratório que dosam os níveis de complemento no sangue, também são de algum valor, já que se o nível total de complemento no sangue se apresentar baixo, ou os valores dos complementos C3 e C4 estiverem baixos, e o



paciente também tem um FAN positivo, algum peso é adicionado ao diagnóstico do lúpus. Baixos níveis dos complementos C3 e C4 em indivíduos com resultados positivos no teste FAN, também podem indicar lúpus com envolvimento maior dos rins (BENNET e PLUM, 1997).

Desta forma, segundo (ROMO, 2002) para o diagnóstico de LES, é fundamental a realização de anamnese e exame físico completos. Além disto, alguns exames laboratoriais podem auxiliar na detecção de alterações clínicas encontradas na doença:

- hemograma completo com contagem de plaquetas
- contagem de reticulócitos
- teste de Coombs direto
- velocidade de hemossedimentação (VHS)
- proteína C reativa
- eletroforese de proteínas
- aspartato-aminotransferase (AST/TGO)
- alanina-aminotransferase (ALT/TGP)
- fosfatase alcalina
- bilirrubinas total e frações
- desidrogenase láctica (LDH)
- uréia e creatinina
- eletrólitos (cálcio, fósforo, sódio, potássio e cloro)
- exame qualitativo de urina (EQU)
- complementos (CH50, C3 e C4)
- albumina
- proteinúria de 24 horas - VDRL
- avaliação de autoanticorpos (FAN, anti-DNA nativo, anti-Sm, anticardiolipina IgG e IgM, anticoagulante lúpico, anti-La/SSB, anti-Ro/SSA e anti-RNP).

3.2.3 Tratamento do lúpus eritematoso

Não há um tratamento específico para o LES, pois não existe um protocolo padrão para todos os pacientes. Dessa forma, uma série de medidas, entre medicamentos e normas, para que se tenha uma boa qualidade de vida são empregadas (OMONTE *et al*, 2006).

Algumas medidas gerais devem ser adotadas como parte importante da abordagem terapêutica, como oferecer para o paciente como para familiares acompanhamento psicológico, estimular a prática de atividades físicas regulares, exceto nos períodos de atividade sistêmica da doença em que o repouso é aconselhável, indicar a adoção de uma dieta balanceada, evitando excessos de sal, carboidratos e lipídios, evitar períodos de exposição ao sol e a outras fontes de raios ultravioletas e evitar o tabagismo (SATO *et al*, 2002).



3.3 Gestação e Lúpus

No passado, as mulheres com LES eram advertidas para evitar a gravidez devido às complicações maternas e fetais. Na década de 1950, a gravidez ocorria somente em uma paciente entre 1.500 portadoras de LES e esse baixo número estaria relacionado com as exacerbações da doença, morte fetal e até morte materna (EVANDRO, 2005). No entanto, com o passar dos anos, graças a um melhor conhecimento da doença, dos seus aspectos imunológicos, e a uma intervenção multidisciplinar perante o LES, foi possível obter excelentes resultados em gestações de mulheres com a doença (KHAMASHA, 2006).

Desta forma, múltiplos estudos têm investigado o impacto da gravidez no LES, mas com resultados díspares. Enquanto alguns autores defendam a ideia de que a gravidez não é a causa das exacerbações da doença, outros encontraram exacerbações em 74% dos casos, sendo os estrogênios a grande causa. Além do mais, pacientes com exacerbações leves usualmente apresentam melhores resultados do que as mulheres com exacerbações mais agressivas. Dentre os vários efeitos do LES sobre a mãe destaca-se a pré-eclâmpsia/eclâmpsia ou morte materna. No entanto, estas complicações podem imitar as complicações próprias da gravidez, tornando difícil a sua distinção e conseqüentemente a sua resolução (JAVIER, 2008).

A gravidez nos mamíferos é caracterizada por um aumento de progesterona, estrogênio e prolactina, além de vários hormônios placentários (BAXTER e SMYTH, 2002).

Este predomínio de estrogênio está associado com perfil de citocinas Th2, essencial para a tolerância materna ao feto e manutenção da gravidez. No LES, em que prevalece a imunidade Th2, a gravidez está relacionada com a ativação da doença (SZYPER *et al*, 2005).

A gestante apresenta estado de imunomodulação fisiológica. Células embrionárias que se fixam ao útero e eventualmente formam a placenta, iniciam a atividade que estimula resposta supressiva ao linfócito T helper tipo2 (Th2). O trofoblasto induz à produção no organismo materno de anticorpos capazes de dirigir a atividade imunológica materna contra aloantígenos paternos. Estes anticorpos suprimem as células *Natural-Killer* (NK) citotóxicas, através de receptores Fab para atividade inibitória ou atividade de estímulo. Além de aloantígenos, as mulheres entram em contato com volume excessivo de autoantígenos representados pelos produtos fetais, facilitando o aparecimento de autoanticorpos. Com o advento de novas técnicas para detecção de autoanticorpos e fármacos imunossupressores houve aumento do diagnóstico de LES em gestantes (SCHUR, 2001).

O estrogênio ainda promove a maturação das células B e formação de anticorpos, além de evitar a apoptose dos macrófagos na sinóvia, e reduzir a apoptose das células do sangue, mas não das células T. O aumento do estrogênio e diminuição do androgênio aumentam o desenvolvimento e gravidade do lúpus em ratos, enquanto que a supressão do estrogênio retarda o processo da doença. Pacientes com LES de ambos os sexos têm aumento da hidroxilação de estrógenos em 16- α -hidroxiestrone e estriol, metabólitos feminilizantes. A elevação do estriol sérico é freqüentemente vista em mulheres com LES, e algumas vezes está associada à atividade da doença (OSTENSEN, 1999).



A gravidez resulta em uma supressão da resposta imune celular, mas também na preservação e algumas vezes aumento da imunidade humoral. O estrogênio e a progesterona têm efeitos diferentes na regulação do equilíbrio Th1/Th2, sendo que a progesterona leva ao aumento na produção de IL-4 e IL-10 pelas células T, promovendo assim a diferenciação destas células. Um estudo mostrou que pacientes com LES responderam ao tratamento com estrogênio com uma redução da produção de TNF pelas células do sangue, sendo que TNF é um dos fatores de regulação da apoptose, e a falha para manter essa produção durante a gestação pode perturbar a atividade celular imunocompetente da apoptose no LES, e assim aumentar a autoimunidade. Assim, alguns investigadores acreditam que as mudanças induzidas pela gestação na resposta Th2 são um fator contribuinte para a atividade observada em pacientes gestantes com LES (WARREN e SILVER, 2004).

Em gestações normais, ocorre aumento gradual dos níveis séricos do Sistema Complemento, incluindo C3, C4 e CH50. Elevação superior de 30 a 50% em relação aos valores pré-gravídicos é observado com frequência, e está associado a uma maior síntese hepática induzida pelo estrogênio. A hipocomplementemia de C3, C4 e CH50 também pode estar relacionada à atividade da doença durante a gestação (BUYON *et al*, 1999).

O estrogênio estimula a secreção de prolactina, hormônio polipeptídico secretado pela glândula pituitária anterior, que aumenta durante a gravidez e no período da lactação (OSTENSEM, 1999). Tem efeito sobre as células B e células T, envolvida na proliferação e diferenciação celular, e tem múltiplos efeitos sobre o sistema imune. A prolactina estimula a resposta imune, e foram verificados níveis elevados deste hormônio em pacientes com LES em ambos os sexos. Alguns estudos associaram a elevação destes níveis elevados com índices clínicos e laboratoriais de atividade da doença, sendo sugerido que a prolactina está envolvida na atividade do LES, observada na gravidez. Desta forma, as mudanças hormonais da gravidez podem agravar os sintomas do LES. (LEAÑOS *et al*, 2001).

Dados recentes mostram diminuição significativa da concentração de hormônios esteroidais no soro das pacientes com LES no terceiro trimestre de gestação, fator que poderia ser responsável pela surpreendente diminuição de recaídas observada por alguns autores neste período de gestação nas pacientes (DORIA *et al*, 2004).

Torna-se evidente que diferenciar os sinais e sintomas da exacerbação lúpica das alterações fisiológicas e de outros estados patológicos da gestação pode ser um desafio e um dado extremamente importante para o tratamento adequado. Uma maneira de quantificar a atividade da doença é a utilização de índices, sendo que alguns relacionados à atividade do LES foram adaptados para as condições gravídicas, como o *Systemic Lupus Erythematosus Pregnancy Disease Activity Index* (SLEPDAI), o *Lupus Activity Index in Pregnancy* (LAI-P) e a modificação do *Systemic Lupus Activity Measure* (m-SLAM) (GORDON, 2004). O período ideal para a concepção é a fase de remissão da doença.

Conforme visualizado neste estudo de revisão, a imunidade na gestação com LES precisa ser mais bem estudada e talvez o melhor controle da resposta imune seja a solução para se evitar

que algumas pacientes com LES entrem em atividade da doença durante a gestação. Isto porque a função autoimune anormal tem sido associada com falhas no processo de reprodução há longa data. De fato, muitas das condições médicas historicamente associadas com abortamentos (e alguns casos de infertilidade) são atualmente reconhecidas como relacionadas a uma etiologia autoimune.

Considerações Finais

Atualmente o LES não deve ser entendido como uma limitação à gestação. O diagnóstico correto de qualquer quadro presente de Lúpus Eritematoso Sistêmico na gestação apresenta grande importância clínica para posterior conduta médica, evitando assim risco para a gestante, para o feto, tratamentos desnecessários, ou quando não possível, amenizar os distúrbios relacionados à reativação da doença. Pode se verificar que a ação estrogênica excessiva em pacientes com LES tem um papel essencial na produção de IL-10 podendo agravar e reativar o LES em algumas gestantes. A imunidade na gestação com LES precisa ser mais bem estudada; talvez o melhor controle da resposta imune seja a solução para se evitar que algumas pacientes com LES entrem em atividade da doença durante a gestação. A fim de minimizar os riscos de exacerbação do LES durante a gestação, a doença deve estar inativa pelo menos por seis meses antes do momento da concepção. O momento adequado para a concepção é um artifício eficaz para garantir às pacientes portadoras de LES, uma gestação segura.

Referências

- ABBAS, A.K., LICHTMAN, A.H., POBER, J.S. Imunologia celular e molecular. Revinter, Rio de Janeiro, pp.1-6, 2008
- ASSIS, M, R.; BAAKLINI, C, E. Como diagnosticar e Tratar Lúpus Eritematoso Sistêmico. Revista Brasileira de Medicina, São Paulo, v. 66, n. 9p. 274- 285, 2009.
- ATASSI, M. Z. CASALI, P. Molecular mechanisms of autoimmunity. *Autoimmunity*;41:123-132, 2008.
- BALDAÇARA, L. R. Manifestação atípica de linfadenopatia no lúpus eritematoso sistêmico. *Revista de Biociências, Taubaté*, v. 11, n. 1-2, p. 93-97, jan./jun. 2005.
- BAXTER, A. G. SMYTH, M. J. The role of NK cells in autoimmune disease. *Autoimmunity* 35: 1-14, 2002.
- BENNETT, J.C. & PLUM, F. Tratado de medicina interna. 20 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, v.2, 2647 p, 1997.
- BIJL, M. KALLENBERG, C. G. Ultraviolet light and cutaneous lupus. *Lupus*;15:724-727, 2006.
- BUYON, J. P.; KALUNIAN, K. C.; RAMSEY, G. *et al.* Assessing disease activity in SLE patients during pregnancy. *Lupus*. 1999.
- CARVALHO R. L., CUNHA, S. P., DUARTE G. *Gestação De Alto Risco*, Rio de Janeiro, RJ. Editora Medsi, 1998.
- CASCIOLA, R. L. A. ANHALT, G. ROSEN, A. Autoantigens targeted in systemic lupus erythematosus are clustered in two populations of surface structures on apoptotic keratinocytes. *J Exp Med*;179:1317-1330 , 1994.



CECATTO, S.B.; GARCIA, R, I, D.; COSTA, S, M, A.; LONGONE, E.; RAPOPORT, P, B. Perda auditiva sensorineural no lúpus eritematoso sistêmico: relato de três casos. *Revista Brasileira de Otorrinolaringologia*, São Paulo, v. 70, n. 3, p. 398-403, 2004.

CHOGLE, A.R. and A. CHAKRAVARTY, Cardiovascular events in systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis : emerging concepts, early diagnosis and management. *J Assoc Physicians India*, 55: p. 32-40, 2007.

DHAR, JP, Sokol R. Lupus and pregnancy: complex yet manageable. *Clin Med Res*. 2006;4(4):310-21.

DORIA, A.; GHIRARDELLO, A.; IACCARINO, L.; *et al*: Pregnancy, cytokines, and disease activity in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 51: 989-95, 2004.

EVANDRO, M. KLUMB, L. M. Impacto da Nefrite sobre os Resultados Gestacionais de Mulheres com Lúpus Eritematoso Sistêmico. Rio de Janeiro: *Rev Bras Reumatol*, 2005.

FERREIRA, M.; SALGUEIRO, A, B.; SALGUEIRO, J.; RAMOS, J.; VENTURA, L; VALE, M, C.; BARATA, D. Lúpus Eritematoso Sistêmico. *Acta Médica Portuguesa*, Lisboa, v. 21, n.2, p. 199- 204, 2008.

FRANZ, S. GAIPL, U. S. MUNOZ, L. E. Apoptosis and autoimmunity: When apoptotic cells break their silence. *Curr Rheumatol Rep* ; 8:245-247, 2006.

GALLUCCI, S. LOKEMA, M. MATZINGER, P. Natural adjuvants: endogenous activators of dendritic cells. *Nat Med*; 5:1249-1255, 1999.

INOUE, E.S. Lúpus eritematoso sistêmico e gestação. *Sinopse de Reumatologia*. Unifesp, São Paulo, PP. 66-71, 1999.

JAVIER, A. C. LABORDE, A. H. HILDA, R. VEGA, G. Nasswetter, Maternal and fetal outcomes of 72 pregnancies in argentine patients with systemis lupus eythematosus (SLE), *Clin Rheumatol*, 2008.

KHAMASHA, A. Systemic lupus erythematosus and pregnancy, *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*, 2006.

KASPER, D. L.; LARRY, J.; *Medicina Interna*; Mc Graw Hill; 16ª edição, págs. 2493-2496, 2006.

LEAÑOS, M. A. PASCOE, L. D. CHÁVEZ, R. K. A., *et al*: Persistence of macroprolactinemia due to antiprolactin autoantibody before, during, and after pregnancy in a woman with systemic lupus erythematosus. *J Clin Endocrinol Metab* 86: 2619-24, 2001.

MAHONEY, J. ROSEN, A. Apoptosis and autoimmunity. *Curr Opin Immunol* ;17:583-588, 2005.

OLIVEIRA; M. N. Lúpus Eritematoso Sistêmico: Uma Revisão da Literatura das Características Diagnósticos e Tratamentos. Monografia Apresentada ao Curso de Licenciatura em Biologia – Universidade de Brasília/ Universidade de Goiás. Brasília DF 2011.

OMONTE, R, K.; LENZ, M, A, S.; BATISTA, J,S. Lúpus Eritematoso: Uma revisão de literatura. Disponível em: http://www.cispre.com.br/acervo_detalhes.asp?id=59 Acesso em: 25 de Setembro de 2013.

ØSTENSEN, M. Sex hormones and pregnancy in rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *Ann NY Acad Sci* 22; 876: 131-43, 1999.

PETRI, M. Systemic lupus erythematosus and pregnancy. *Rheum Dis Clin North Am*. 20(1):87-118, 1994.

RAHMAN, A. ISENBERG, D. A. Systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* ;358:929-939, 2008.

RANGEL, R, V.; SANTIAGO, J, M. SOUZA, J, C, C.; NASCIMENTO, L, F, L.; SANTIAGO, M, B. Terapia Tópica com Pimecrolimus em Lesão Cutânea Refratária de Lúpus Eritematoso. *Revista Brasileira de Reumatologia*, São Paulo, v. 46, n. 3 p.230- 233, 2006.



ROMO, H.D. and BREY, R. L. Diagnosis and management of patients with neuropsychiatric systemic lupus erythematosus (NPSLE). *Best Pract Res Clin Rheumatol*, 16(2): p. 229-44, 2002.

SATO, E. I. *et al.* Consenso brasileiro para tratamento de lúpus eritematoso sistêmico (LES). *Revista Brasileira de Reumatologia*, v. 42, n. 6, p. 362- 370, nov/dez. 2002.

SCHUR, P.H. Lúpus eritematoso sistêmico. In: Goldman L, Bennett JC, editores. *Tratado de Medicina Interna* 2001. 21 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2001.

SZYPER, K. M. ZANDMAN, G. G. LAHITA, R. G. SHOENFELD, Y.: The neuroendocrine immune interactions in systemic lupus erythematosus: A basis for understanding disease pathogenesis and complexity. *Rheum Dis Clin N Am* 31: 161-75, 2005.

VARGAS; K. S. ROMANO; M. A. Lúpus Eritematoso Sistêmico: Aspecto Epidemiológico e Diagnostico. *Revista Salus- Guarapuara (PR)*; 3(1): 15-22. Jan/Jun, 2009.

VIANNA. R.; SIMÕES. M, J.; INFORZATO. H, C, B. Lúpus Eritematoso Sistêmico. *Revista Ceciliana, Santos-SP*, v.3 n.1 p. 1-3, 2010.

WARREN, J. B. SILVER, R. M. Autoimmune disease in pregnancy: systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome. *Obstet Gynecol Clin N Am* 31: 345-72, 2004.