

UNIVERSIDADE FEDERAL DO AMAZONAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

SÉRGIO HENRIQUE OLIVEIRA DOS SANTOS

LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO E FATORES DE RISCO PARA EVENTOS
ADVERSOS NA GESTAÇÃO: UMA COORTE RETROSPECTIVA NO ESTADO DO
AMAZONAS

MANAUS - AM
2024

SÉRGIO HENRIQUE OLIVEIRA DOS SANTOS

LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO E FATORES DE RISCO PARA EVENTOS
ADVERSOS NA GESTAÇÃO: UMA COORTE RETROSPECTIVA NO ESTADO DO
AMAZONAS

Dissertação apresentada como requisito
para a defesa do título de Mestre em
Ciências da Saúde, no Programa de Pós-
Graduação em Ciências da Saúde da
Universidade Federal do Amazonas.
Nível Mestrado Acadêmico. Linha de
Pesquisa 1: Pesquisa Clínica e Saúde
Pública.

Orientadora: Prof^ª. Dra. Sandra Lúcia Euzébio Ribeiro
Co-orientador: Prof. Dr. Domingos Sávio Nunes de Lima

MANAUS - AM
2024

Ficha Catalográfica

Ficha catalográfica elaborada automaticamente de acordo com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

Santos, Sérgio Henrique Oliveira dos
D722l Lúpus eritematoso sistêmico e fatores de risco para eventos
adversos na gestação: uma coorte retrospectiva no Estado do
Amazonas / Sérgio Henrique Oliveira dos dos Santos . 2024
75 f.: il. color; 31 cm.

Orientadora: Sandra Lúcia Euzébio Ribeiro
Coorientador: Domingos Sávio Nunes de Lima
Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde) - Universidade
Federal do Amazonas.

1. Lúpus Eritematoso Sistêmico. 2. Gestação. 3. Complicações. 4.
Hidroxicloroquina. 5. Atividade de doença. I. Ribeiro, Sandra Lúcia
Euzébio. II. Universidade Federal do Amazonas III. Título

SÉRGIO HENRIQUE OLIVEIRA DOS SANTOS

LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO E FATORES DE RISCO PARA EVENTOS
ADVERSOS NA GESTAÇÃO: UMA COORTE RETROSPECTIVA NO ESTADO DO
AMAZONAS

Dissertação apresentada como requisito
para a defesa do título de Mestre em
Ciências da Saúde, no Programa de Pós-
Graduação em Ciências da Saúde da
Universidade Federal do Amazonas.
Nível Mestrado Acadêmico. Linha de
Pesquisa 1: Pesquisa Clínica e Saúde
Pública.

Aprovado em: 30/08/2024

Ione Rodrigues Brum
Universidade Federal do Amazonas

Sandra Lúcia Euzébio Ribeiro
Universidade Federal do Amazonas

Luiz Fernando de Souza Passos
Universidade Federal do Amazonas

AGRADECIMENTOS

Primeiramente, agradeço a Deus, pelas oportunidades de aprimoramento e aprendizado concedidas ao permitir que participasse deste trabalho.

Aos meus pais que me guiaram e direcionaram nos caminhos iniciais permitindo que até aqui eu tenha chegado.

À minha esposa Jande, acima de tudo pela paciência, compreensão e constante incentivo ao meu aprimoramento.

À minha pequena Aurora, pela alegria que ela me dá todos os dias pelo simples fato de existir.

Aos meus orientadores, Dra. Sandra Lúcia e Dr. Domingos Sávio, que por terem aceitado orientar este trabalho me deram a oportunidade de enriquecer de forma não mensurável os conhecimentos pertinentes não somente relacionados ao lúpus, mas também à estatística e à pesquisa clínica.

À minha amiga Juliana Bühring e dona Mary que ajudaram na revisão e avaliação dos prontuários.

A paciência vive na base de todas as boas obras. Sem paciência, os mais altos projetos resultam em frustração.

Observa o pomicultor que deseja fruto na árvore. Primeiro, a paciência de preparar a gleba.

Em seguida, a paciência de plantar, de cultivar, de defender, de auxiliar e de esperar a colheita madura.

O tempo não respeita as edificações que não ajudou a fazer.

Emmanuel por Francisco Cândido Xavier

RESUMO

Contexto: O lúpus eritematoso sistêmico (LES) é uma doença imunomediada que predomina na mulher em idade fértil e interfere diretamente no resultado da gestação, está associado a maiores incidências de pré-eclâmpsia, óbito fetal, prematuridade e aumento na incidência e piora da atividade do LES. Embora o LES e gestação seja tema amplamente estudado, há poucos estudos no Brasil.

Objetivos: Descrever a incidência e os fatores de risco para complicações maternas, fetais e/ou perinatais em gestações de pacientes com LES em um serviço terciário no Estado do Amazonas.

Métodos: Foi feito um estudo retrospectivo descritivo e analítico observando os períodos: anterior a, durante a e posterior a gestação em relação as medicações, atividade de doença e desfechos maternos e fetais. A análise descritiva foi feita utilizando frequências absolutas e relativas, média com desvio padrão ou mediana com intervalo interquartil as associações categóricas utilizaram os testes do qui-quadrado, Fisher ou McNemar, variáveis contínuas foram analisadas utilizando teste de Wilcoxon, Mann-Whitney ou teste-T de Student. O ajuste da razão de chances e a determinação dos fatores de risco foi realizada fazendo uso de regressão logística binária.

Resultados: O estudo incluiu 155 gestações de 109 pacientes, com média da idade de 28,2 ($\pm 5,5$) anos na época da gestação, 76 (49%) apresentavam história de nefrite, e 93 (60%) alterações imunológicas, 94 (60,4%) antecedente de doença renal crônica, 45 (29%) hipertensão e 18 (11,6%) síndrome antifosfolípide (SAF). Em 131 (88,5%) gestações houve uso de medicação imunossupressora antes do período gestacional, em 56 (36,1%) a mãe apresentava LES ativo com atividade renal, cutânea e hematológica sendo as mais frequentes. Durante a gestação houve aumento de 12,3% ($p=0,004$) na proporção de pacientes com doença ativa, em 32,7% ($p<0,001$) na de hipertensão; vinte e dois vírgula nove por cento das gestações resultaram perda gestacional, 15,7% resultaram em aborto espontâneo, e 7,2% em natimortos, pré-eclâmpsia ocorreu 16,8%, prematuridade em 37,3%, baixo peso ao nascer para idade gestacional em 16,2% e restrição do crescimento intrauterino em 15,6%. Alterações imunológicas OR=3,02 [1,11; 8,21] $p=0,031$, envolvimento renal OR=3,74 [1,25; 11,21] $p=0,018$, e atividade de doença antes da gestação OR=1,3 [1,04; 1,64] $p=0,023$ foram fatores de risco para os eventos adversos maternos e o uso de hidroxicloroquina antes da gravidez fator protetor OR=0,23 [0,08; 1,64] $p=0,007$. Para os eventos fetais e perinatais os fatores de risco foram o uso de AAS OR=5,22 [1,33; 20,54] $p=0,018$ e a atividade de doença durante a gestação OR=1,31 [1,14; 1,52] $p<0,001$, o uso de hidroxicloroquina antes e durante a gestação foi fator protetor OR=0,14 [0,04; 0,44] $p=0,001$.

Conclusão: Nas gestações em que o LES estava em atividade antes e durante a gravidez, houve maior incidência de eventos adversos, maternos, fetais e perinatais. O manejo da gravidez nas pacientes com LES, continua a ser um desafio e deve ser conduzida de forma multidisciplinar, e a atividade de doença deve ser monitorada cuidadosamente antes, durante e após a gestação, a hidroxicloroquina deve ser mantida durante todo o período da gravidez.

Palavras-chave: Lúpus Eritematoso Sistêmico, Gestação, Complicações, Hidroxicloroquina, Atividade de doença.

ABSTRACT

Background: Systemic lupus erythematosus (SLE) is an immune-mediated disease that predominates in women of childbearing age and directly interferes with pregnancy outcomes. It is associated with higher incidences of preeclampsia, fetal death, prematurity, and an increase in the incidence and worsening of SLE activity. Although SLE and pregnancy is a widely studied topic, there are few studies conducted in Brazil.

Objectives: To describe the incidence and risk factors for maternal, fetal, and/or perinatal complications in pregnancies of patients with SLE in a tertiary service in the State of Amazonas.

Methods: A retrospective descriptive and analytical study was conducted, observing the periods before, during, and after pregnancy in relation to medications, disease activity, and maternal and fetal outcomes. Descriptive analysis was performed using absolute and relative frequencies, means with standard deviations, or medians with interquartile ranges. Categorical associations used chi-square, Fisher, or McNemar tests, and continuous variables were analyzed using Wilcoxon, Mann-Whitney, or Student's T-tests. The adjustment of odds ratios and the determination of risk factors were performed using binary logistic regression.

Results: The study included 155 pregnancies from 109 patients, with an average age of 28.2 (± 5.5) years at the time of pregnancy. Seventy-six (49%) had a history of nephritis, 93 (60%) had immunological alterations, 94 (60.4%) had a history of chronic kidney disease, 45 (29%) had hypertension, and 18 (11.6%) had antiphospholipid syndrome (APS). In 131 (88.5%) pregnancies, immunosuppressive medication was used before the gestational period, and in 56 (36.1%), the mother had active SLE, with renal, cutaneous, and hematological activity being the most frequent. During pregnancy, there was an increase of 12.3% ($p=0.004$) in the proportion of patients with active disease and 32.7% ($p<0.001$) in hypertension; 22.9% of pregnancies resulted in gestational loss, 15.7% resulted in spontaneous abortion, and 7.2% in stillbirths. Preeclampsia occurred in 16.8%, prematurity in 37.3%, low birth weight for gestational age in 16.2%, and intrauterine growth restriction in 15.6%. Immunological alterations (OR=3.02 [1.11; 8.21], $p=0.031$), renal involvement (OR=3.74 [1.25; 11.21], $p=0.018$), and disease activity before pregnancy (OR=1.3 [1.04; 1.64], $p=0.023$) were risk factors for adverse maternal events, while the use of hydroxychloroquine before pregnancy was a protective factor (OR=0.23 [0.08; 1.64], $p=0.007$). For fetal and perinatal events, the risk factors were the use of ASA (OR=5.22 [1.33; 20.54], $p=0.018$) and disease activity during pregnancy (OR=1.31 [1.14; 1.52], $p<0.001$). The use of hydroxychloroquine before and during pregnancy was a protective factor (OR=0.14 [0.04; 0.44], $p=0.001$).

Conclusion: In pregnancies where SLE was active before and during pregnancy, there was a higher incidence of adverse maternal, fetal, and perinatal events. The management of pregnancy in patients with SLE continues to be a challenge and should be conducted in a multidisciplinary manner. Disease activity should be carefully monitored before, during, and after pregnancy, with hydroxychloroquine being maintained throughout the pregnancy period.

Keywords: Systemic Lupus Erythematosus, Pregnancy, Complications, Hydroxychloroquine, Disease Activity.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Tempos de observação do estudo.....	22
Figura 2. Fluxograma descrevendo os números de registros obtidos na avaliação de elegibilidade, na inclusão e os disponíveis para análise.....	27
Figura 3. Curva ROC resultante do modelo de regressão logística tendo como variável dependente os eventos maternos adversos	35
Figura 4. Variação da probabilidade base para eventos maternos adversos em função da ausência ou presença dos preditores determinados por meio de regressão logística.....	36
Figura 5. Curva ROC resultante do modelo de regressão logística tendo como variável dependente os eventos fetais e/ou perinatais adversos.	41
Figura 6. Variação da probabilidade base para eventos fetais e/ou perinatais adversos em função da ausência ou presença dos preditores determinados por meio de regressão logística.....	42
Figura 7. Gráfico de barras mostrando o aumento da proporção de pacientes com doença ativa no período posterior a gestação em relação ao período da gravidez e que estavam com LES inativo antes do período gestacional.....	43
Figura C.1. Fluxograma das etapas desenvolvidas no estudo	60

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Dados demográficos e características clínicas das 155 gestações de 109 pacientes com LES	28
Tabela 2. Atividade de doença medida pelo SLEDAI em 155 gestações de pacientes com LES antes, durante e após gravidez	29
Tabela 3. Uso de medicamentos antes, durante e após as 155 gestações de 109 pacientes com LES	29
Tabela 4. Análise da variação da atividade de doença por sistemas durante a gestação em relação ao período anterior a 155 gestações de 109 pacientes com LES, pelo teste de McNemar.....	30
Tabela 5. Comparação da variação do SLEDAI antes e durante a gravidez em 155 gestações de 109 pacientes com LES pelo teste de Wilcoxon.....	30
Tabela 6. Análise da variação da proporção do uso de medicações durante a gestação em relação ao período anterior a 155 gestações de 109 pacientes com LES pelo teste de McNemar.....	31
Tabela 7. Distribuição das complicações maternas em 155 gestações de 109 pacientes com LES	32
Tabela 8. Comparação do número de consultas durante a gestação, idade materna, tempo de doença e SLEDAI entre as gestações que tiveram ou não eventos maternos adversos em 155 gestações de 109 pacientes com LES usando o teste de Mann-Whitney ou teste T de Student	32
Tabela 9. Comparação dos critérios do ACR/97, perfil de autoanticorpos, comorbidades pregressas, medicações em uso e atividade do LES antes da gravidez nas 116 gestações que apresentaram evento adverso materno com o teste do qui-quadrado ou teste exato de Fisher	33
Tabela 9. Comparação dos critérios do ACR/97, perfil de autoanticorpos, comorbidades pregressas, medicações em uso e atividade do LES antes da gravidez nas 116 gestações que apresentaram evento adverso materno com o teste do qui-quadrado ou teste exato de Fisher (<i>Continuação</i>).....	34
Tabela 10. Ajuste da razão de chances das variáveis que apresentaram associação com eventos maternos adversos descritos na Tabela 9 a um nível de significância de 0,25 e VIF menor ou igual a 2,5	34
Tabela 11. Modelo de Regressão Logística par determinar os fatores de risco para a variável eventos maternos adversos em 141 de 155 gestações de pacientes com LES.....	35
Tabela 12. Distribuição das complicações fetais e/ou perinatais em 155 gestações de 109 pacientes com LES	37
Tabela 13. Comparação do número de consultas durante a gestação, idade materna, tempo de doença e SLEDAI entre as gestações que tiveram ou não eventos fetais e/ou perinatais adversos em 155 gestações de 109 pacientes com LES usando o teste de Mann-Whitney ou teste-T ...	38

LISTA DE TABELAS

Tabela 14. Comparação dos critérios do ACR/97, perfil de autoanticorpos, comorbidades pregressas, medicações em uso e atividade do LES antes e durante a gravidez nas 92 gestações que apresentaram evento adverso fetal e/ou perinatal com o teste do qui-quadrado ou teste exato de Fisher.....	38
Tabela 15. Ajuste da razão de chances das variáveis que apresentaram associação com eventos fetais e perinatais adversos descritos na Tabela 14 a um nível de significância de 0,25 e VIF menor ou igual a 2,5	40
Tabela 16. Fatores de risco associado a eventos fetais e perinatais adversos em 102 de 155 gestações de pacientes com LES	41
Tabela A.1. Critérios de Classificação do Lúpus Eritematoso Sistêmico de 1982 revisados em 1997 do Colégio americano de Reumatologia.....	56
Tabela B.1. Systemic Lupus Erythematosus Activity Index	58
Tabela D.1. Cálculo do N amostral baseado no estudo de Clowse (2007).....	62
Tabela H.1. Verificação da presença de multicolinearidade nas variáveis que apresentaram associação com eventos maternos adversos a um nível de significância de 0,25	73
Tabela I.1. Verificação da presença de multicolinearidade nas variáveis que apresentaram associação com eventos fetais e perinatais adversos a um nível de significância de 0,25	75

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AAL – Ambulatório Araújo Lima
AAS – Ácido Acetil Salicílico
aCL – *Anticardiolipin antibodies*
ACO – Atividade clínica observada
ACR – *American College of Rheumatology*
ALT – Alanino aminotransferase
Anti-dsDNA – *Anti-double stranded DNA*
Anti-P – Anticorpo antiproteína P ribossomal
Anti-SM – *Anti-Smith*
Anti-SSA – *Anti-Sjögren's-syndrome-related antigen A autoantibodies*
Anti-SSB – *Anti-Sjögren's-syndrome-related antigen B autoantibodies*
aPL – *Antiphospholipid antibodies*
AR – Artrite Reumatoide
AST – Aspartato aminotransferase
BCC – Bloqueador de Canal de Cálcio
BRA2 – Bloqueador do Receptor da Angiotensina 2
BPIG – Baixo peso para idade gestacional
DFPA – Desfechos Fetais e/ou Perinatais Adversos
DMA – Desfechos Maternos Adversos
ES – Esclerose Sistêmica
FAN – Fator antinuclear
HAS – Hipertensão Arterial Sistêmica
HDL – *High-density Lipoprotein*
HIG – Hipertensão Induzida pela Gestação
HNF – Heparina Não Fracionada
HUGV – Hospital Universitário Getúlio Vargas
IC95% - Intervalo de Confiança de 95%.
IECA – Inibidor da Enzima Conversora da Angiotensina
LAC – *Lupus Anticoagulant*
LDL – *Low-density Lipoprotein*

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

LES – Lúpus Eritematoso Sistêmico

MDF – *Master Database File*

OR – *Odds Ratio*

PAD – Pressão Arterial Diastólica

PAS – Pressão Arterial Sistólica

PIG – Pequeno para Idade Gestacional

RCIU – Restrição de Crescimento Intrauterino

RL – Regressão Logística

SAF – Síndrome Antifosfolípide

SLEDAI – *Systemic Lupus Erythematosus Activity Index*

SPSS – *Statistical Package for the Social Sciences*

SQL – *Structured Query Language*

TCLE – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

TCUD – Termo de Confidencialidade no Uso de Dados

UFAM – Universidade Federal do Amazonas

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO.....	15
2. REVISÃO DA LITERATURA.....	16
3. OBJETIVOS.....	19
3.1. Primário	19
3.2. Específicos.....	19
4. METODOLOGIA	20
4.1. Aspectos éticos	20
4.2. Tipo de estudo	20
4.3. Local do estudo.....	20
4.4. População e amostra	20
4.4.1. Critérios de inclusão	20
4.4.2. Critérios de exclusão.....	20
4.4.3. Cálculo do tamanho amostral	21
4.4.4. Coleta e gestão dos dados	21
4.5. Análise dos dados	26
5. RESULTADOS	27
5.1. Inclusão, características clínicas e dados demográficos.....	27
5.2. Período anterior a gestação.....	28
5.3. Período da gestação e comparações com período anterior	30
5.3.1. Distribuição da frequência e análise dos eventos adversos maternos.....	31
5.3.2. Distribuição da frequência e análise dos eventos adversos fetais e perinatais	37
5.4. Análise comparativa da atividade de doença no período posterior a gestação com o período anterior à gravidez	43
5.5. Análise comparativa da atividade de doença no período posterior a gestação com o período da gravidez.....	44

SUMÁRIO

5.6. Análise <i>post-hoc</i> sobre pré-eclâmpsia, SAF, uso de AAS durante a gestação e eventos fetais e perinatais adversos	44
6. DISCUSSÃO	45
7. LIMITAÇÕES	47
8. CONCLUSÕES	47
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	49
ANEXOS	54
Anexo A – Critérios de classificação do lúpus eritematoso sistêmico de 1982 revisados em 1997 do Colégio Americano de Reumatologia.....	55
Anexo B – Systemic Lupus Erythematosus Activity Index	57
Anexo C – Fluxograma das etapas desenvolvidas no projeto	59
Anexo D – Cálculo do N amostral	61
Anexo E – Termo de confidencialidade no uso do banco de dados	63
Anexo F – Termo de consentimento livre e esclarecido	65
Anexo G – Instrumento para coleta de dados.....	69
Anexo H – Cálculo do VIF das associações nominais e eventos maternos adversos	72
Anexo I – Cálculo do VIF das associações nominais e eventos fetais e perinatais Adversos.....	74

INTRODUÇÃO

O lúpus eritematoso sistêmico (LES) é uma doença imunomediada, de etiologia multifatorial e ainda não totalmente conhecida, predomina em mulheres jovens em idade fértil, tem apresentação clínica heterogênea e variável, comportamento remitente-recorrente, envolve e compromete múltiplos órgãos em virtude da produção de autoanticorpos que podem levar a disfunção destes; muitas vezes o controle é difícil resultando em elevada incidência efeitos adversos relacionados a terapêutica, e/ou dano (FELDMAN; COSTENBADER, 2019; YAZDANY; DALL'ERA, 2019).

A gestação em pacientes com LES não é apenas associada a eventos fetais e perinatais adversos como óbito fetal e prematuridade, restrição do crescimento intrauterino (RCIU) e baixo peso ao nascer, mas também a desfechos maternos adversos como piora da atividade da doença, pré-eclâmpsia e dano orgânico, aumentando significativamente a morbimortalidade. (CLOWSE *et al.*, 2008).

Chakravarty e Sammaritano (2019), destacam que a gravidez é um aspecto muito importante na vida da grande maioria das mulheres, portanto há a necessidade de se conhecer a relação entre lúpus e gestação, de forma que se possa reduzir os fatores de risco modificáveis e assim reduzir a incidência de desfechos maternos, fetais e perinatais desfavoráveis a eles associados.

Embora as relações entre LES e gestação sejam amplamente estudadas, há poucos estudos descrevendo os eventos adversos da gestação no Brasil. (USHIDA; TROLEZI; SATO, 2004). Além disso, é importante caracterizar esta relação nas mais diversas subpopulações do universo dos pacientes com LES e embora o Estado do Amazonas concentre os principais centros terciários de reumatologia da Região Norte do Brasil, não foram encontrados estudos que analisaram os fatores de risco para eventos adversos maternos, fetais e/ou perinatais nesta Região, portanto, o estudo fundamenta-se na necessidade de retratar a associação entre o LES e estes desfechos na subpopulação em questão, como forma de contribuir com o corpo literário existente, identificando a incidência de resultados desfavoráveis e os fatores de risco a eles associados.

2. REVISÃO DA LITERATURA

A natureza das doenças reumatológicas severas, como a artrite reumatoide (AR), esclerose sistêmica (ES) e especialmente o Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES), apresenta um desafio complexo devido à heterogeneidade e gravidade das manifestações clínicas. A complexidade do manejo dessas doenças, associada à atividade da doença, ao uso de medicamentos imunossupressores e suas complicações, torna a gestação nesta população um desafio ainda maior. A necessidade frequente de exames complementares de alto custo, combinada com baixa renda e dificuldades de acesso aos serviços de saúde especializados, aumentam as chances de complicações. Estas complicações podem incluir o aumento do dano orgânico relacionado à atividade da doença e complicações fetais e perinatais. Esses fatores impactam negativamente a qualidade de vida dessas pacientes, tornando a gestação uma experiência marcante e muitas vezes dolorosa. É essencial um acompanhamento cuidadoso e um planejamento adequado para minimizar esses riscos e garantir o melhor resultado possível para a mãe e para a criança. (CARTER; BARR; CLARKE, 2016).

Vários critérios de classificação são utilizados no auxílio ao diagnóstico de LES, e embora existam critérios mais recentes, como o Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC) de 2012 e o European League Against Rheumatism (EULAR) de 2019, os critérios do ACR de 1982, revisados em 1997, ainda são amplamente adotados por muitos serviços de reumatologia (ARINGER *et al.*, 2019; HOCHBERG, 1997; PETRI *et al.*, 2012; TAN *et al.*, 1982) **ANEXO A**.

A atividade da doença no LES é avaliada e mensurada utilizando o Systemic Lupus Erythematosus Activity Index (SLEDAI) **ANEXO B**. Este índice avalia 24 variáveis clínicas e laboratoriais, cada uma com um peso específico (JUNG *et al.*, 2019); Estudos anteriores estabeleceram os seguintes pontos de corte para o SLEDAI: quando menor ou igual a três, considera-se que o paciente não apresenta atividade da doença; se o valor for superior a três, o LES é considerado ativo, sendo que entre 4-11 a atividade é considerada moderada e quando maior que 12, a atividade da doença é classificada como grave (BUYON *et al.*, 2005).

Múltiplos fatores estão envolvidos nos desfechos das gravidezes de pacientes com LES. A atividade de doença elevada está particularmente associada a diminuição da taxa de nascidos vivos, bem como a um aumento da ocorrência de prematuridade. (CLOWSE *et al.*, 2005).

O período fetal refere-se ao período de desenvolvimento intrauterino após a oitava semana de gestação, já o período perinatal se estende da 22^a. semana de gestação até 28^o dia após o parto (STEDMAN, 2006). Em um estudo retrospectivo, Wu *et al.*, 2018, verificou que

o LES foi fator de risco para óbito fetal com um *Odds Ratio* (OR) de 10,23 [5,08; 20,59] e Chakravarty e Sammaritano (2019), referem que o lúpus confere um risco de 40% de óbito fetal.

O parto pré-termo, definido como parto em gestação com duração inferior a 37 semanas, também é umas principais complicações perinatais no LES com um risco de 66% (CHAKRAVARTY; SAMMARITANO, 2019). No estudo de Wu *et al.*, 2018, o LES foi fator de risco para prematuridade com OR de 3,15 [2,21; 4,5], para restrição de crescimento intrauterino e para baixo peso para a idade gestacional (BPIG) com OR respectivamente de 2,2 [1,35; 3,58] e 1,86 [1,11; 3,13].

A hipertensão induzida pela gestação (HIG) ou ainda hipertensão gestacional, corresponde a hipertensão arterial que se desenvolve na gestante previamente normotensa, após a vigésima semana de gestação, e que não preenche critérios para pré-eclâmpsia (PERAÇOLI *et al.*, 2019). Wu *et al.*, 2018 concluíram que o LES confere a gestante um risco de aproximadamente duas vezes e meio maior de desenvolver HIG.

A pré-eclâmpsia é definida como hipertensão arterial sistêmica (acima de 140x90mmHg) e proteinúria (acima de 300mg/24h, após a 20ª semana de gestação) ou antes nos casos de doença trofoblástica gestacional; pode ser classificada como leve ou grave, sendo leve quando a pressão arterial sistêmica (PAS) é $\geq 140 \times 90$ mmHg e a proteinúria ≥ 300 mg/24h, e grave quando $\geq 160 \times 110$ mmHg e a proteinúria ≥ 5 g/24h, e ocorre oligúria, trombocitopenia < 100.000 , dor epigástrica, ou no quadrante superior direito, edema de pulmão ou cianose, distúrbios visuais ou cerebrais. (MONTENEGRO; REZENDE FILHO, 2008).

Mulheres com LES tem risco aumentado para o desenvolvimento de pré-eclâmpsia com taxas de ocorrência tão altas quanto 35%, sendo que os riscos são ainda maiores para as pacientes portadoras de nefrite lúpica ou hipertensão preexistente (CHAKRAVARTY *et al.*, 2005). Outros riscos para pré-eclâmpsia incluem primigravidez, LES ativo no momento da concepção, positividade para o anti-DNA dupla hélice, antirribonucleoproteínas, antifosfolípedes, hipocomplementenemia e obesidade (CHAKRAVARTY; SAMMARITANO, 2019).

Estima-se que aproximadamente 60% das gestações de pacientes com LES experimentarão exacerbação durante a gestação, sendo até 20% dessas exacerbações manifestações graves envolvendo rins, serosas, artrite grave ou doença hematológica (RUIZ-IRASTORZA *et al.*, 1996), (SAMMARITANO; BERMAS, 2021);

Tedeschi (2015) salienta que a presença de manifestações órgão-específicas anteriormente a gestação tendem a permanecer durante a gestação ou piorar.

Skorpen *et al.*, 2017 estudaram a atividade de doença durante a gestação e no sexto e 12º mês pós-parto e concluíram que houve piora da atividade de doença nos períodos que seguiram ao término da gestação.

Considerando o exposto, é notável que planejamento, abordagem multidisciplinar e a baixa atividade de doença, bem como acesso aos serviços de saúde especializados são fatores que conduzem a melhores resultados na gestação das pacientes com LES tanto do ponto de vista materno quanto fetal e ou perinatal.

3. OBJETIVOS

3.1. Primário

Identificar os fatores de risco associados aos desfechos adversos fetais, perinatais e maternos nas gestações de pacientes com lúpus eritematoso sistêmico (LES).

3.2. Específicos

- Descrever:
 - A incidência de desfechos fetais e perinatais adversos (DFPA): prematuridade, óbito fetal, baixo peso para a idade gestacional, restrição de crescimento intrauterino;
 - A incidência de desfechos maternos adversos (DMA): hipertensão durante a gestação, perda gestacional, pré-eclâmpsia, atividade de doença;
- Analisar:
 - A associação entre fatores demográficos, medicações, atividade do LES antes da gestação e DMA;
 - A associação entre fatores demográficos, medicações, atividade do LES durante a gestação e DFPA;
 - A incidência de atividade do LES durante e depois da gestação.

4. METODOLOGIA

4.1. Aspectos éticos

O estudo foi submetido e aprovado pelo Comitê Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Getúlio Vargas (HUGV) da Universidade Federal do Amazonas (UFAM), sob o número (53337521.9.0000.9167/2021) em dezembro de 2021.

4.2. Tipo de estudo

Estudo de coorte retrospectivo descritivo e analítico.

4.3. Local do estudo

O estudo foi desenvolvido no Hospital Universitário Getúlio Vargas (HUGV) da Universidade Federal do Amazonas (UFAM), serviço de reumatologia do Ambulatório Araújo Lima (AAL) conforme as etapas destacadas no **ANEXO C**.

4.4. População e amostra

A população estudada foi a de pacientes com LES que engravidaram após o diagnóstico e a amostragem foi feita por conveniência sendo composta das pacientes atendidas no serviço de Reumatologia do Ambulatório Araújo Lima da UFAM que preencheram os seguintes critérios de inclusão:

4.4.1. Critérios de inclusão

- Foram incluídas no estudo as gestações de pacientes que:
 - Preencheram quatro critérios de LES do *American College of Rheumatology* (ACR) revisado de 1997 (ACR/97);
 - Apresentaram pelo menos uma gestação após o diagnóstico de LES no período compreendido entre 01 de janeiro de 2001 a 31 de dezembro 2020;
 - Estavam em seguimento regular até um ano antes da consulta em que se tomou conhecimento da gravidez em pelo menos uma gestação;

4.4.2. Critérios de exclusão

- Foram excluídas da pesquisa as gestações de pacientes que:
 - Não se puderam obter dados sobre nenhum desfecho fetal, perinatal ou materno;
 - Gestações com múltiplos fetos;
 - Gestações em que se identificou abortamento provocado.

- Pacientes com idade inferior a 18 anos no ano da execução do estudo.

4.4.3. Cálculo do tamanho amostral

Baseado no Clowse (2005), que avaliou o impacto da atividade do LES sobre a gestação, e utilizando o método de Fleiss com correção de continuidade, um nível de significância de 95% e uma margem de segurança de aproximadamente 20%, estimamos que seriam necessárias no mínimo 76 gestações para alcançar um poder estatístico de 80% **ANEXO D**.

4.4.4. Coleta e gestão dos dados

4.4.4.1. Identificação de pacientes elegíveis, inclusão e exclusão

Foi verificado a totalidade dos prontuários de pacientes com diagnóstico de LES disponíveis no serviço de reumatologia; Houve dificuldade de contato com a maioria das pacientes em virtude de troca de número de telefone, pacientes que não atendiam, ou que não compareciam as consultas pelos mais diversos motivos como, residência no interior do Estado, falta de recursos financeiros, e outros, sendo assim, seguindo o fluxograma do protocolo aprovado, as inclusões foram formalizadas mediante o uso termo de confidencialidade no uso do banco de dado (TCUD) **ANEXO E**.

4.4.4.2. Elaboração do banco e controle de qualidade dos dados

O banco de dados foi elaborado no formato Master Database File (MDF) que é compatível com software Microsoft SQL Server.

Cada registro do banco foi composto de uma gestação, que foi identificada de forma única na coluna ID, gerado de forma automática, por meio de software, a partir da codificação do número do prontuário, e o número da ordem gestação, de forma que não se pudesse de forma alguma identificar a paciente no banco de dados posteriormente. Dados sensíveis como nome da paciente, números de documentos, não foram coletados e/ou armazenados em hipótese alguma.

Uma interface de preenchimento baseada no **ANEXO G** com as variáveis de interesse foi elaborada com o software Microsoft Visual Studio Community em linguagem C# com o objetivo de restringir a entrada dos dados nos campos de acordo com o tipo de variável, minimizando assim possíveis erros na inserção dos dados. A interface contou com dispositivo de login e senha para que apenas o pesquisador pudesse ter acesso.

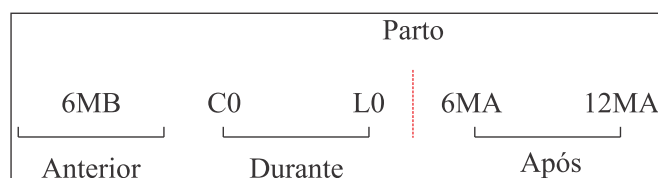
A interface foi executada em notebook e ao final de cada coleta foi feita uma cópia de segurança dos dados, os dados exportados para o formato SPSS Statistics (*.sav), e criado um arquivo no formato RStudio (*.RData), para posterior análise dos dados.

4.4.4.3. Tempos de observação

Após a inclusão, foi identificada no prontuário a primeira consulta onde havia registro da gestação e esta foi identificada como “C0”, após isso, foi obtido o registro do tempo anterior à gestação, que foi aquele referente a consulta mais próxima dos seis meses anteriores à “C0” até um ano antes e esta foi identificada como “6MB”, em seguida, registrou-se a última consulta disponível referente ao período gestacional, identificando-a como “L0”; A consulta em que havia registro da data do parto foi chamada de “6MA” e a mais próxima após doze meses desta data, “12MA”.

Ao final tivemos a seguinte linha do tempo: 6MB → C0 → L0 → 6MA → 12MA. O período 6MB corresponde ao período anterior a gestação, o período entre “C0” e “L0” ao período da gestação e o período compreendido entre a “6MA” até “12MA” o período posterior a gestação. **Figura 1.**

Figura 1. Tempos de observação do estudo



Fonte: Elaborado pelo autor.

4.4.4.4. Definição das variáveis de interesse

As variáveis base foram obtidas a partir de registros de prontuário e ou calculadas a partir das primeiras; as seguintes variáveis foram de interesse a pesquisa:

- Idade materna à época da gestação (em anos);
- Tempo de doença (em meses);
- Perfil de autoanticorpos;
- Medicamentos em uso nos tempos: 6MB, C0, L0, 6MA e 12MA;
- Idade gestacional na C0: (Foi calculada considerando a data da última menstruação, referência a idade gestacional, ou preferencialmente USG de primeiro trimestre);
- Duração da gestação foi calculada como a diferença entre a data do parto e a data da C0 mais a idade gestacional em C0;

- Parâmetros perinatais: Peso em gramas, comprimento em centímetros, circunferência cefálica em centímetros;
- Pequeno para idade gestacional (PIG) (variável calculada): Peso para idade gestacional abaixo do 10º. percentil, conforme padrões do estudo Intergrowth-21 (VILLAR *et al.*, 2014), (MANDY, 2019) e (NAPOLITANO *et al.*, 2020);
- Restrição de crescimento intrauterino (variável calculada): foram considerados como tendo RCIU qualquer um dos seguintes:
 - Registro de USG no prontuário com diagnóstico de RCIU;
 - Presença de dois parâmetros perinatais abaixo do 10º percentil, conforme padrões do estudo Intergrowth-21 juntamente com o diagnóstico do LES ou peso ao nascer abaixo de 3º percentil para a idade gestacional (VILLAR *et al.*, 2014), (MANDY, 2019) e (NAPOLITANO *et al.*, 2020).
- Imunossupressores (variável calculada): Foram considerados imunossupressores o uso de Prednisona ou Azatioprina ou Metotrexato ou Micofenolato ou Ciclofosfamida;
- Antihipertensivos (variável calculada): Foram considerados antihipertensivos o uso de Inibidores da enzima conversora da angiotensina ou bloqueadores dos receptores de angiotensina 2 ou hidroclorotiazida ou metildopa ou bloqueadores dos canais de cálcio ou beta bloqueadores ou metildopa;
- Anticoagulantes (variável calculada): Foram considerados como anticoagulantes o uso de enoxaparina ou heparina não fracionada ou varfarina;
- Antimaláricos (variável calculada): Foram considerados como antimaláricos o uso de cloroquina ou hidroxicloroquina;
- Atividade clínica observada (ACO) nos tempos: 6MB, C0, L0, 6MA e 12MA;
- SLEDAI nos tempos: 6MB, C0, L0, 6MA e 12MA;
- Atividade de doença **anterior a gestação**: ACO ou SLEDAI >3 em 6MB (variável calculada);
- Atividade de doença no **período da gestação**, qualquer um dos seguintes (variável calculada):
 - ACO em C0 **ou** L0;
 - SLEDAI no período da gestação: SLEDAI em C0 **ou** L0 > 3;
 - Foi considerado o maior valor do SLEDAI entre os dois períodos, ou SLEDAI disponível em caso de dado faltante;

- Atividade **posterior à gestação**, qualquer um dos seguintes (variável calculada):
 - ACO em 6MA **ou** 12MA;
 - SLEDAI no período da gestação: SLEDAI em 6MA e 12MA > 3 ;
 - Foi considerado o maior valor do SLEDAI entre os dois períodos, ou SLEDAI disponível em caso de dado faltante;
- Remissão anterior, durante e posterior à gestação (variável calculada):
 - Anterior: Ausência de ACO em 6MB e SLEDAI anterior ≤ 3 ;
 - Durante: Ausência de ACO em C0 e L0 e SLEDAI durante ≤ 3 ;
 - Posterior: Ausência de ACO em 6MA e 12MA e SLEDAI posterior ≤ 3 ;
- Exacerbação durante e posterior à gestação (variáveis calculadas):
 - Durante: Remissão em 6MB e presença de ACO **ou** SLEDAI durante > 3 ;
 - Posterior: Remissão em 6MB e durante a gestação e presença de ACO ou SLEDAI posterior > 3 ;
- Hipertensão durante a gestação (variável calculada): Pressão arterial sistólica (PAS) ≥ 140 mmHg ou Pressão arterial diastólica (PAD) ≥ 90 mmHg em C0 **ou** L0 na ausência de hipertensão na consulta 6MB;
- Óbito fetal ou perda gestacional será quaisquer um dos seguintes (variável calculada):
 - Abortamento espontâneo (óbito do fetal com idade gestacional ≤ 20 semanas);
 - Natimorto (óbito do fetal com idade gestacional > 20 semanas);
- Prematuridade (variável calculada): Término da gestação com idade gestacional < 37 semanas.
- Pré-eclâmpsia: Registro no prontuário;
- Doença renal crônica (variável calculada): Presença de quaisquer dos seguintes por mais de três meses conforme Inker *et al.*, 2014: Albuminuria $> 30\text{mg}/24\text{h}$, sedimento urinário anormal, distúrbios hidroeletrólíticos relacionados a desordens tubulares, anormalidades detectadas pela histologia ou por imagem, história de transplante renal, taxa de filtração glomerular $< 60\text{ml}/\text{min}/1,73\text{m}^2$.

4.4.4.5. Conversão das variáveis dos tempos registrados para os tempos observados

- As variáveis categóricas referentes a medicações em uso e atividade de doença e hipertensão foram convertidas no ambiente do SQL Studio usando a linguagem SQL;

- **Tempo 6MB (anterior à gestação):** Não houve conversão das variáveis do tempo 6MB, sendo que estas constituíram o tempo anterior à gestação;
- **Tempo C0 e L0 (durante à gestação):** As variáveis categóricas foram definidas da seguinte forma:
 - Faltante em C0 e faltante em L0: Faltante durante;
 - Faltante em C0 e ausente em L0: Faltante durante;
 - Faltante em C0 e presente em L0: Presente durante;
 - Ausente em C0 e faltante em L0: Faltante durante;
 - Ausente em C0 e ausente em L0: Ausente durante;
 - Ausente em C0 e presente em L0: Presente durante;
 - Presente em C0 e faltante em L0: Presente durante;
 - Presente em C0 e ausente em L0: Presente durante;
 - Presente em C0 e presente em L0: Presente durante;
 - Dado faltante recebeu valor arbitrário de 20, ausente de 0 e presente de 1.
- **Tempo C0 e L0 (durante à gestação):** As variáveis contínuas foram definidas da seguinte forma:
 - Faltante em C0 e faltante em L0: Faltante durante;
 - Faltante em C0 e presente em L0: Valor de L0;
 - Faltante em L0 e presente em C0: Valor de C0;
 - Presente em C0 e presente em L0: Maior valor entre C0 e L0;
 - Dado faltante recebeu valor arbitrário de -99.
- **Tempo 6MA e 12MA (após à gestação):** As variáveis categóricas foram definidas da seguinte forma:
 - Faltante em 6MA e faltante em 12MA: Faltante após;
 - Faltante em 6MA e ausente em 12MA: Faltante após;
 - Faltante em 6MA e presente em 12MA: Presente após;
 - Ausente em 6MA e faltante em 12MA: Faltante após;
 - Ausente em 6MA e ausente em 12MA: Ausente após;
 - Ausente em 6MA e presente em 12MA: Presente após;
 - Presente em 6MA e faltante em 12MA: Presente após;
 - Presente em 6MA e ausente em 12MA: Presente após;
 - Presente em 6MA e presente em 12MA: Presente após;
 - Dado faltante recebeu valor arbitrário de 20, ausente de 0 e presente de 1.

- **Tempo 6MA e 12MA (após à gestação):** As variáveis contínuas foram definidas da seguinte forma:
 - Faltante em 6MA e faltante em 12MA: Faltante após;
 - Faltante em 6MA e presente em 12MA: Valor de 12MA;
 - Faltante em 12MA e presente em 6MA: Valor de 6MA;
 - Presente em 6MA e presente em 12MA: Maior valor entre 6MA e 12MA.
 - Dado faltante recebeu valor arbitrário de -99.

4.5. Análise dos dados

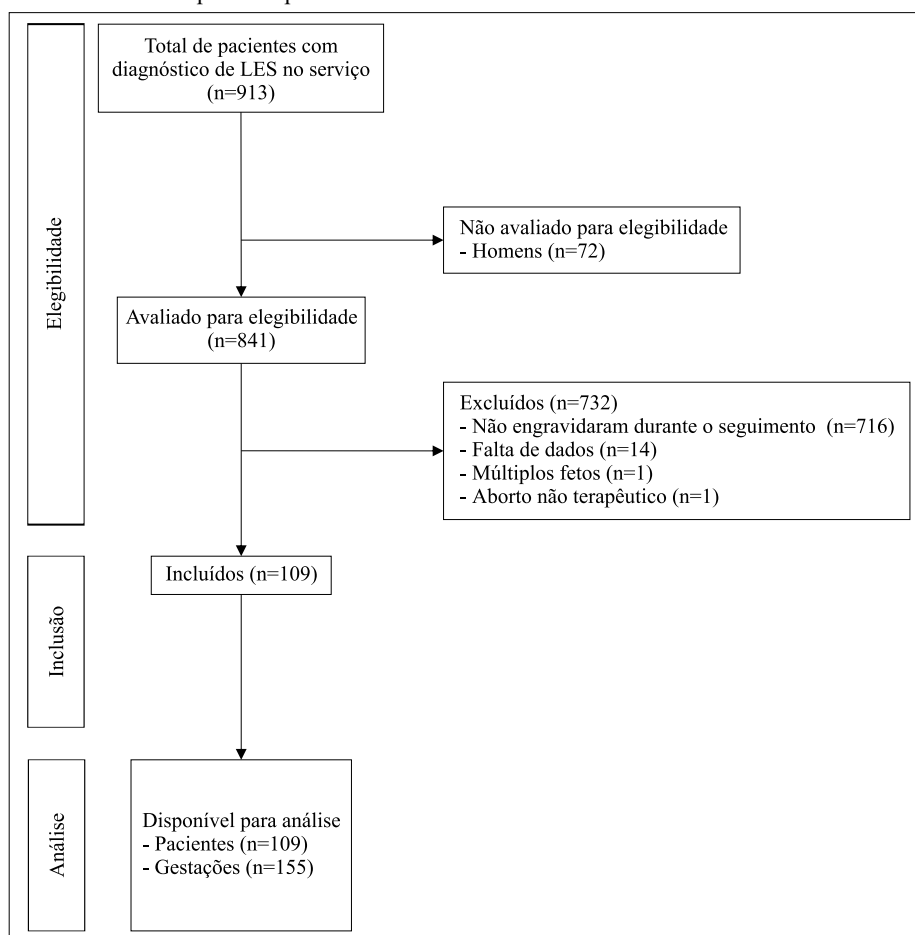
- Os dados foram analisados no Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) versão 20, usando testes estatísticos bicaudais com probabilidade de erro do tipo I definida em 5% e o intervalo de confiança será de 95% para todos os testes e no R Studio;
- Os dados categóricos foram apresentados em frequência absoluta e relativa entre parênteses, as associações independentes foram analisadas com teste do qui-quadrado ou teste exato de Fisher, as associações dependentes com o teste de McNemar, com reporte da razão de chances não ajustada;
- Os dados numéricos, tiveram distribuição avaliada pelo teste de Shapiro-Wilk, e resumidas em média com desvio padrão entre parênteses ou mediana com intervalo interquartil entre colchetes, as comparações foram feitas com o teste t de Student ou teste de Mann-Whitney, conforme a distribuição ou com o teste t de Student pareado e Wilcoxon para as variáveis pareadas;
- Baseado nos estudos de Mickey e Greenland (1989), Bursac *et al.* (2008), Portney (2020), Senaviratna e A. Cooray (2019), GraphPad Software ([s.d.]) e The Pennsylvania State University (2020), a regressão logística (RL) foi utilizada para ajuste do OR nas associações que tiveram α de até 0,25, sendo excluídas do ajuste variáveis que apresentaram Variance Inflation Factor (VIF) $> 2,5$.
- Na identificação dos preditores a RL foi realizada usando o método Forward Stepwise Logistic Regression, com α de entrada definido em 0,05 e de saída em 0,1, a qualidade do ajuste foi avaliada usando o teste Hosmer e Lemeshow e Curva ROC;
- Os dados faltantes não sofreram imputação e foram desconsiderados em cada análise estatística, correspondendo o N de cada variável ao número de registros válidos da análise sendo estes reportados no texto, nas tabelas e figuras quando aplicável;
- Gráficos foram feitos usando o R Studio.

5. RESULTADOS

5.1. Inclusão, características clínicas e dados demográficos

Foram revisados 913 prontuários de pacientes com LES, 841 (92,1%) foram avaliados para elegibilidade, e destes, 109 (11,9%) foram incluídos com um total de 155 gestações no período. **Figura 2.**

Figura 2. Fluxograma descrevendo os números de registros obtidos na avaliação de elegibilidade, na inclusão e os disponíveis para análise



Fonte: Elaborado pelo autor.

A mediana do tempo de doença foi 72 meses [36; 108], a idade média à época da gestação 28,2 ($\pm 5,5$); em 94 (60,6%) gestações a paciente apresentava alguma comorbidade; a mediana do número de consultas durante a gestação foi 4 [2; 5]; a distribuição dos critérios do ACR/97, do perfil de autoanticorpos e das comorbidades são descritas nas **Tabela 1**.

Tabela 1. Dados demográficos e características clínicas das 155 gestações de 109 pacientes com LES

Característica		N*
Idade materna à época da gestação, média ($\pm$ desvio padrão)	28,2 ($\pm$ 5,5)	155
Tempo de doença, mediana [P25; P75]	72 [36; 108]	155
Idade gestacional 1ª consulta, mediana [P25; P75]	10 [7; 15]	141
Número de consultas durante a gestação, mediana [P25; P75]	4 [2; 5]	144
Fotossensibilidade, n (%)	129 (83,2)	155
Rash malar, n (%)	111 (71,6)	155
Rash discoide, n (%)	12 (7,7)	155
Úlcera oral, n (%)	56 (36,1)	155
Artrite, n (%)	138 (89,0)	155
Serosite, n (%)	51 (32,9)	155
FAN, n (%)	150 (96,8)	155
Alterações imunológicas, n (%)	93 (60,0)	155
Alterações neurológicas, n (%)	15 (9,7)	155
Alterações hematológicas, n (%)	80 (51,6)	155
Envolvimento renal, n (%)	76 (49,0)	155
Anti DNA dupla hélice, n (%)	75 (48,4)	155
Anti – SM, n (%)	15 (9,7)	155
Anti – RNP, n (%)	4 (2,6)	155
Anti – SSA, n (%)	38 (24,5)	155
Anti – SSB, n (%)	8 (5,2)	155
Anticardiolipina, n (%)	34 (21,9)	155
Anticoagulante lúpico, n (%)	11 (7,1)	155
Comorbidades, n (%)	94 (60,6)	155
Doença renal crônica, n (%)	50 (32,3)	155
Hipertensão arterial sistêmica, n (%)	45 (29)	155
Dislipidemia, n (%)	19 (12,3)	155
Diabetes, n (%)	4 (2,6)	155
SAF, n (%)	18 (11,6)	155
Osteonecrose asséptica, n (%)	7 (4,5)	155
Evento tromboembólico prévio, n (%)	16 (10,3)	155

*N válido. diferença entre o N total de 155 e o N válido corresponde aos dados faltantes.

Fonte: Elaborado pelo autor

5.2. Período anterior a gestação

Em 91 (61,9%) gestações a paciente estava com LES em remissão. Dentre as 56 (38,1%), que estavam com a doença ativa, a mediana do SLEDAI foi 6 [4; 8]; a atividade renal foi a mais frequente 39 (69,6%), seguida da cutânea 30 (53,5%), hematológica 26 (17,7%), articular 18 (12,2%), e demais 6 (4,2%).

Em 131 (88,5%) gestações havia uso de alguma medicação imunossupressora, o uso de antimaláricos ocorreu em 103 (69,6%) gravidezes, bem como anti-hipertensivos em 39 (26,4%), e anticoagulantes em 6 (4,1%), a mediana da dose de prednisona em miligramas foi 10 [5; 20]. Dados sobre a atividade do LES e medicações em uso estão descritos nas **Tabelas 2 e 3** respectivamente.

Tabela 2. Atividade de doença medida pelo SLEDAI em 155 gestações de pacientes com LES antes, durante e após gravidez

Característica	Antes	N*	Durante	N*	Após	N*
Atividade SLEDAI, n (%)	56 (36,1)	147	77 (50,0)	154	88 (59,1)	149
SLEDAI, mediana [P25; P75]	2 [0; 6]	147	3,5 [0; 8]	154	4 [1; 8]	149
≤ 3, n (%)	91 (61,9)	147	77 (50,0)	154	61 (40,9)	149
4 – 11, n (%)	49 (33,3)	147	54 (35,1)	154	66 (44,3)	149
≥ 12, n (%)	7 (4,8)	147	23 (14,9)	154	22 (14,8)	149
Renal, n (%)	39 (26,5)	147	54 (41,5)	130	58 (41,7)	139
Cutânea, n (%)	30 (20,3)	148	44 (34,9)	126	57 (41,0)	139
Articular, n (%)	18 (12,2)	148	28 (21,9)	128	33 (24,1)	137
Hematológica, n (%)	26 (17,7)	147	23 (19,3)	119	14 (10,4)	135
Serosas, n (%)	2 (1,4)	148	1 (0,8)	118	5 (3,7)	135
Neurológica, n (%)	2 (1,4)	148	0 (0)	118	2 (1,5)	134
Vasculite, n (%)	2 (1,4)	148	1 (0,8)	122	0 (0,0)	134
Miosite, n (%)	0 (0)	148	3 (2,5)	122	1 (0,7)	134

*N válido. diferença entre o N total de 155 e o N válido corresponde aos dados faltantes.

Fonte: Elaborado pelo autor

Tabela 3. Uso de medicamentos antes, durante e após as 155 gestações de 109 pacientes com LES

Característica	Antes	N*	Durante	N*	Após	N*
Prednisona, n (%)	131 (88,5)	148	138 (91,4)	151	140 (95,2)	147
Dose prednisona, mediana [P25; P75]	10 [5; 20]	147	10 [5; 20]	154	12,5 [5; 20]	149
Azatioprina, n (%)	37 (25,0)	148	35 (27,8)	126	35 (25,9)	135
Ciclofosfamida, n (%)	11 (7,4)	148	9 (7,1)	123	10 (7,4)	136
Micofenolato, n (%)	3 (2,0)	148	4 (3,3)	126	9 (6,7)	134
Metotrexato, n (%)	2 (1,4)	148	3 (2,4)	122	1 (0,7)	134
Hidroxicloroquina, n (%)	34 (23,0)	148	57 (44,5)	128	54 (38,6)	140
Cloroquina, n (%)	69 (46,6)	148	60 (44,4)	135	52 (38,2)	136
Bloqueador do receptor da angiotensina 2, n (%)	18 (12,2)	148	17 (13,2)	129	20 (14,7)	136
Inibidor da enzima conversora da angiotensina, n (%)	18 (12,2)	148	15 (12,0)	125	24 (17,9)	134
Bloqueador de canal de cálcio, n (%)	13 (8,8)	148	17 (13,3)	128	14 (10,4)	134
Betabloqueador, n (%)	8 (5,4)	148	8 (6,4)	123	8 (5,9)	135
Metildopa, n (%)	2 (1,4)	148	34 (27,2)	125	16 (10,3)	135
Hidroclorotiazida, n (%)	11 (7,1)	148	5 (4,1)	123	12 (7,8)	154
Varfarina, n (%)	6 (4,1)	148	8 (6,5)	125	9 (6,7)	135
Ácido acetilsalicílico, n (%)	11 (7,4)	148	31 (24,4)	127	24 (17,6)	136
Enoxaparina, n (%)	0 (0,0)	148	6 (4,9)	122	1 (0,7)	134
Heparina não fracionada, n (%)	0 (0,0)	148	5 (4,1)	122	2 (1,5)	134
Imunossupressor, n (%)	131 (88,5)	148	139 (92,1)	151	140 (95,2)	147
Anticoagulante, n (%)	6 (4,1)	148	15 (12,2)	123	10 (7,4)	135
Anti-hipertensivo, n (%)	39 (26,4)	148	55 (40,4)	136	49 (35,8)	137
Antimalárico, n (%)	103 (69,6)	148	106 (75,2)	141	103 (72,5)	142

*N válido. diferença entre o N total de 155 e o N válido corresponde aos dados faltantes.

Fonte: Elaborado pelo autor

5.3. Período da gestação e comparações com período anterior

A mediana da idade gestacional na primeira consulta foi 10 semanas [7; 15], do número de consultas durante a gestação foi 4 [2; 5], da duração da gravidez em semanas, 36 [31; 38].

Em 77 (50,0%) gravidezes a doença estava em remissão. Nas 77 (50,0%) em que ocorreu atividade do LES, 27 foram em gestações que as pacientes estavam em remissão, resultando em uma incidência de 29,67 casos por 100. A atividade renal foi a mais frequente 54 (70,1%), seguida da cutânea 44 (57,1%), da articular 28 (36,4%), hematológica 23 (29,9%). A mediana do SLEDAI foi 8 [4; 12], e houve aumento significativo da intensidade atividade ($Z=-3,9$; $p<0,001$; $N=146$) **Tabelas 4 e 5**.

Tabela 4. Análise da variação da atividade de doença por sistemas durante a gestação em relação ao período anterior a 155 gestações de 109 pacientes com LES, pelo teste de McNemar

Característica	Δ %	[IC 95%]	χ^2	p	N*
Atividade pelo SLEDAI	12,3	[4,2; 20,4]	8,03	0,004	146
≤ 3	-12,3	[-20,4; -4,2]	8,03	0,004	146
4 – 11	2,7	[-6,4; 11,9]	0,19	0,636	146
≥ 12	9,6	[2,7; 16,5]	7,04	0,007	146
Renal	13,8	[5,4; 22,3]	9,43	0,002	123
Cutânea	9,9	[0,6; 19,2]	3,78	0,050	121
Articular	7,3	[-0,4; 15,1]	3,05	0,080	123
Hematológica	7,0	[-0,8; 14,8]	2,72	0,096	114
Serosas	-1,8	[-0,8; 1,5]	0,50	0,500	113
Neurológica [§]	-1,7	–	–	–	113
Vasculite	0,9	[-2,9; 4,6]	0,00	1,000	116
Miosite [§]	0,8	–	–	–	117

*N válido. diferença entre o N total de 155 e o N válido corresponde aos dados faltantes.

[§]Não calculado por ausência de casos em algum dos períodos

Fonte: Elaborado pelo autor

Tabela 5. Comparação da variação do SLEDAI antes e durante a gravidez em 155 gestações de 109 pacientes com LES pelo teste de Wilcoxon

SLEDAI (N*=146)	Mediana [P25-75]	Z	p
Anterior	2 [0; 6]	-3,9	<0,001
Durante	3,5 [0; 8]		

*N válido. diferença entre o N total de 155 e o N válido corresponde aos dados faltantes.

Fonte: Elaborado pelo autor

Em relação as medicações, houve aumento significativo na proporção do uso de anti-hipertensivos relacionado ao uso de metildopa, anticoagulantes, AAS e hidroxiclороquina **Tabela 6**. Não houve aumento significativo na dose da prednisona em miligramas, mediana 10 e intervalos interquartis idênticos em ambos os períodos ($Z= -0,5$; $p=0,647$; $N=147$).

Tabela 6. Análise da variação da proporção do uso de medicações durante a gestação em relação ao período anterior a 155 gestações de 109 pacientes com LES pelo teste de McNemar

Característica	Δ %	[IC 95%]	χ^2	p	N*
Prednisona	0,7	[-4,4; 5,8]	0,00	1,000	144
Azatioprina	0,0	[-7,3; 7,3]	0,00	1,000	120
Ciclofosfamida	0,9	[-1,7; 3,4]	0,00	1,000	117
Micofenolato	0,0	[-3,2; 3,2]	0,00	1,000	120
Metotrexato	0,0	[-2,4; 2,4]	0,00	1,000	116
Hidroxicloroquina	14,0	[5,5; 22,6]	9,48	0,002	121
Cloroquina	-5,4	[-14,7; 3,9]	0,97	0,324	129
Bloqueador do receptor da angiotensina 2	0,0	[-3,9; 3,9]	0,00	1,000	123
Inibidor da enzima conversora da angiotensina	-1,7	[-6,5; 3,1]	0,17	1,000	119
Bloqueador de canal de cálcio	3,3	[-1,4; 8,0]	1,50	0,219	121
Beta bloqueador	0,0	[-4,0; 4,0]	0,00	1,000	119
Metildopa	27,1	[18,2; 36,0]	30,03	<0,001	118
Hidroclorotiazida	-4,1	[-9,1; 0,9]	2,29	0,125	121
Varfarina	0,9	[-2,9; 4,6]	0,00	1,000	117
Ácido acetil salicílico	15,8	[8,1; 23,5]	15,43	<0,001	120
Enoxaparina ^{§§}	5,2	—	—	—	116
Heparina não fracionada ^{§§}	3,4	—	—	—	116
Imunossupressor	1,4	[-3,5; 6,3]	0,10	0,754	144
Anticoagulante	6,0	[0,8; 11,1]	5,14	0,016	117
Anti-hipertensivo	11,6	[4,6; 18,6]	10,32	0,001	129
Antimalárico	-0,7	[-9,4; 7,9]	0,00	1,000	134

*N válido. diferença entre o N total de 155 e o N válido corresponde aos dados faltantes.

§Teste não calculado por ausência de casos antes e durante a gestação

§§Teste não calculado por ausência de casos antes da gestação

Fonte: Elaborado pelo autor

5.3.1. Distribuição da frequência e análise dos eventos adversos maternos

Das 155 gestações, 145 (93,5%) foram analisadas, sendo que 116 (80,0%) apresentaram algum tipo de complicação, uma incidência de 80 complicações maternas em 100; **Tabela 7**. Não foi possível obter dados para afirmar que não houve complicações em 10 gravidezes, 6 (60,0%) em relação a dados sobre a pressão arterial e 4 (40,0%) sobre a atividade de doença.

Foi avaliado se havia alguma diferença em relação ao número de consultas, idade materna, tempo de doença, aos critérios do ACR/97, perfil de autoanticorpos, comorbidades pregressas, medicações em uso antes da gravidez e atividade do LES, entre as gestações que apresentaram desfecho materno adverso.

Tabela 7. Distribuição das complicações maternas em 155 gestações de 109 pacientes com LES

Característica	n (%)	N*
Evento adverso materno	116 (80,0)	145
Perda gestacional	35 (22,9)	153
Abortamento	24 (68,6)	35
Natimorto	11 (31,4)	35
Pré-eclâmpsia	26 (16,8)	155
Hipertensão durante a gestação	51 (41,5)	123
Exacerbação durante a gestação [§]	27 (18,5)	146
Piora durante a gestação ^{§§}	24 (16,4)	146
Exacerbação após a gestação [§]	29 (19,5)	149
Piora após a gestação a gestação ^{§§}	20 (13,2)	151

*N válido. diferença entre o N total de 155 e o N válido corresponde aos dados faltantes.

[§]Paciente em remissão no período anterior e que o LES se tornou ativo no período analisado

^{§§}Paciente com doença ativa no período anterior e que no período analisado houve piora clínica ou variação positiva do SLEDAI.

Fonte: Elaborado pelo autor

As medianas do SLEDAI foram significativamente maiores nas pacientes que evoluíram com eventos adversos, e esta variável apresentou associação com os critérios do ACR/97 úlcera oral, e envolvimento renal, com as comorbidades pregressas doença renal crônica e hipertensão arterial sistêmica e com a medicação hidroxicloroquina **Tabelas 8 – 9**.

O ajuste da razão de chances foi feito nas associações com significância estatística a um nível de 0,25 e VIF de até 2,5 **Tabelas 10**; os cálculos do VIF para estas associações estão descritos no **ANEXO H**.

Tabela 8. Comparação do número de consultas durante a gestação, idade materna, tempo de doença e SLEDAI entre as gestações que tiveram ou não eventos maternos adversos em 155 gestações de 109 pacientes com LES usando o teste de Mann-Whitney ou teste T de Student

Característica	Não	Sim	N*	Z/t	p
Número de consultas durante a gestação, mediana [P25; P75]	4 [3; 5]	3 [2; 5]	134	1,1	0,276
Idade materna (anos), média ($\pm$ desvio padrão)	26,9 ($\pm$ 0,9)	28,5 ($\pm$ 0,5)	145	-1,3	0,178
Tempo de doença (meses), mediana [P25; P75]	84 [24; 102]	72 [36; 120]	145	0,1	0,907
SLEDAI (antes da gestação), mediana [P25; P75]	0 [0; 1]	2 [0; 6]	141	-3,6	<0,001

*N válido. diferença entre o N total de 155 e o N válido corresponde aos dados faltantes.

Fonte: Elaborado pelo autor

Tabela 9. Comparação dos critérios do ACR/97, perfil de autoanticorpos, comorbidades pregressas, medicações em uso e atividade do LES antes da gravidez nas 116 gestações que apresentaram evento adverso materno com o teste do qui-quadrado ou teste exato de Fisher

Característica	Não, n (%)	Sim, n (%)	Δ%	N*	OR [IC 95%]	p
Crítérios do ACR/97						
Fotossensibilidade	18 (75,0)	98 (81,0)	6,0	116	1,42 [0,51; 3,98]	0,577
Rash malar	33 (84,6)	83 (78,3)	-6,3	116	0,66 [0,25; 1,76]	0,399
Rash discoide [§]	107 (80,5)	9 (75,0)	-5,5	116	0,73 [0,18; 2,88]	0,707
Úlcera oral	67 (74,4)	49 (89,1)	14,6	116	2,80 [1,06; 7,40]	0,032
Artrite [§]	14 (87,5)	102 (79,1)	-8,4	116	0,54 [0,12; 2,52]	0,740
Serosite	77 (77,8)	39 (84,8)	7,0	116	1,59 [0,63; 4,05]	0,326
FAN	4 (80,0)	112 (80,0)	0,0	116	1,00 [0,11; 9,30]	1,000
Alterações imunológicas	42 (75,0)	74 (83,1)	8,1	116	1,64 [0,72; 3,74]	0,233
Alterações neurológicas [§]	106 (80,9)	10 (71,4)	-9,5	116	0,59 [0,17; 2,03]	0,480
Alterações hematológicas	60 (84,5)	56 (75,7)	-8,8	116	0,57 [0,25; 1,31]	0,184
Envolvimento renal	49 (68,1)	67 (91,8)	23,7	116	15,24 [1,98; 13,84]	<0,001
Perfil de autoanticorpos						
Anti-DNA dupla hélice	58 (79,5)	58 (80,6)	1,1	116	1,07 [0,47; 2,42]	0,868
Anti-SM [§]	104 (80,0)	12 (80,0)	0,0	116	1,00 [0,26; 3,80]	1,000
Anti-SSA	89 (79,5)	27 (81,8)	2,4	116	1,16 [0,43; 3,15]	0,766
Anti-SSB [§]	112 (80,6)	4 (66,7)	-13,9	116	0,48 [0,08; 2,77]	0,404
Anticoagulante lúpico [§]	108 (80,0)	8 (80,0)	0,0	116	1,00 [0,20; 4,98]	1,000
Anticardiolipina	93 (82,3)	23 (71,9)	-10,4	116	0,55 [0,22; 1,36]	0,193
Antifosfolípedes	90 (81,8)	26 (74,3)	-7,5	116	0,64 [0,26; 1,58]	0,332
Anti-RNP [§]	113 (80,1)	3 (75,0)	-5,1	116	0,74 [0,07; 7,42]	1,000
Comorbidades pregressas						
Doença renal crônica	70 (73,7)	46 (92,0)	18,3	116	4,11 [1,34; 12,58]	0,009
Hipertensão arterial sistêmica	74 (74,0)	42 (93,3)	19,3	116	4,92 [1,40; 17,23]	0,007
Dislipidemia [§]	98 (77,8)	18 (94,7)	17,0	116	5,14 [0,66; 40,23]	0,123
Diabetes ^{§,@}	112 (79,4)	4 (100,0)	20,6	116	—	0,584
SAF [§]	103 (80,5)	13 (76,5)	-4,0	116	0,79 [0,24; 2,63]	0,748
Osteonecrose asséptica [§]	111 (80,4)	5 (71,4)	-9,0	116	0,61 [0,11; 3,31]	0,627
Evento tromboembólico prévio [§]	106 (80,9)	10 (71,4)	-9,5	116	0,59 [0,17; 2,03]	0,480
Medicamentos em uso antes da gravidez						
Prednisona [§]	11 (68,8)	102 (81,0)	12,2	113	1,93 [0,61; 6,08]	<0,321
Azatioprina [§]	81 (75,7)	32 (91,4)	15,7	113	3,42 [0,97; 12,11]	0,054
Ciclofosfamida ^{§,@}	111 (79,3)	2 (100,0)	20,7	113	—	1,000
Micofenolato [§]	104 (79,4)	9 (81,8)	2,4	113	1,17 [0,24; 5,73]	1,000
Metotrexato ^{§,@}	110 (79,1)	3 (100,0)	20,9	113	—	1,000
Hidroxicloroquina	92 (84,4)	21 (63,6)	-20,8	113	0,32 [0,13; 0,78]	0,010
Cloroquina	58 (78,4)	55 (80,9)	2,5	113	1,17 [0,51; 2,65]	0,712
Bloqueador receptor angiotensina 2 [§]	96 (77,4)	17 (94,4)	17,0	113	4,96 [0,63; 38,91]	0,122
Inibidor enzima conversora da angiotensina ^{§,@}	95 (76,6)	18 (100,0)	23,4	113	—	0,024
Bloqueador canal de cálcio [§]	101 (78,3)	12 (92,3)	14,0	113	3,33 [0,41; 26,70]	0,468
Metildopa [§]	111 (79,3)	2 (100,0)	20,7	113	—	1,000
Hidroclorotiazida [§]	104 (79,4)	9 (81,8)	2,4	113	1,17 [0,24; 5,73]	1,000
Betabloqueador ^{§,@}	105 (78,4)	8 (100,0)	21,6	113	—	0,207
Varfarina [§]	110 (80,9)	3 (50,0)	-30,9	113	0,24 [0,05; 1,24]	0,100
Ácido acetil salicílico [§]	104 (79,4)	9 (81,8)	2,4	113	1,17 [0,24; 5,73]	1,000
Heparina não fracionada ^{§,@}	—	—	—	—	—	—
Enoxaparina ^{§,@}	—	—	—	—	—	—

Δ% Corresponde a diferença da proporção de ocorrência do evento entre expostos e não expostos a característica analisada.

*N válido. A diferença entre o N total de 116 e o N válido corresponde aos dados faltantes.

[§]Teste exato de Fisher

@Havia células com contagem igual a zero

Fonte: Elaborado pelo autor

Continua...

Tabela 9. Comparação dos critérios do ACR/97, perfil de autoanticorpos, comorbidades pregressas, medicações em uso e atividade do LES antes da gravidez nas 116 gestações que apresentaram evento adverso materno com o teste do qui-quadrado ou teste exato de Fisher (*Continuação*)

Característica	Não, n (%)	Sim, n (%)	Δ %	N*	OR [IC 95%]	p
Atividade de doença antes da gravidez						
Atividade SLEDAI	61 (70,1)	51 (94,4)	24,3	112	7,25 [2,07; 25,33]	0,001
Atividade renal	75 (72,8)	37 (97,4)	24,6	112	13,81 [1,81; 105,51]	0,001
Atividade cutânea	87 (77,7)	26 (86,7)	9,0	113	1,87 [0,60; 5,86]	0,278
Atividade articular [§]	98 (77,8)	15 (93,8)	16,0	113	4,29 [0,54; 33,87]	0,193
Atividade hematológica [§]	99 (79,8)	13 (76,5)	-3,4	112	0,82 [0,25; 2,73]	0,752
Atividade serosas [§]	112 (80,0)	1 (50,0)	-30,0	113	0,25 [0,02; 4,12]	0,368
Atividade neurológica [@]	112 (80,0)	1 (50,0)	-30,0	113	0,25 [0,02; 4,12]	0,368
Atividade muscular [@]	—	—	—	—	—	—
Atividade vascular ^{§,@}	111 (79,3)	2 (100,0)	20,7	113	—	1,000

Δ % Corresponde a diferença da proporção de ocorrência do evento entre expostos e não expostos a característica analisada.

*N válido. A diferença entre o N total de 116 e o N válido corresponde aos dados faltantes.

[§]Teste exato de Fisher.

[@]Havia células com contagem igual a zero.

Fonte: Elaborado pelo autor

Tabela 10. Ajuste da razão de chances das variáveis que apresentaram associação com eventos maternos adversos descritos na Tabela 9 a um nível de significância de 0,25 e VIF menor ou igual a 2,5

Característica	Não, n (%)	Sim, n (%)	OR [IC 95%]	AOR [IC 95%]	p
Critério do ACR					
Envolvimento renal	49 (68,1)	67 (91,8)	5,24 [1,98; 13,84]	5,58 [1,02; 30,65]	0,048
Úlcera oral	67 (74,4)	49 (89,1)	2,80 [1,06; 7,40]	2,90 [0,91; 9,20]	0,071
Alterações imunológicas	42 (75,0)	74 (83,1)	1,64 [0,72; 3,74]	4,18 [1,19; 14,67]	0,026
Alterações hematológicas	60 (84,5)	56 (75,7)	0,57 [0,25; 1,31]	0,76 [0,26; 2,21]	0,610
Perfil de autoanticorpos					
Anticardiolipina	93 (82,3)	23 (71,9)	0,55 [0,22; 1,36]	0,71 [0,19; 2,62]	0,603
Comorbidades pregressas					
Hipertensão arterial sistêmica	74 (74,0)	42 (93,3)	4,92 [1,40; 17,23]	1,51 [0,25; 9,13]	0,655
Dislipidemia	98 (77,8)	18 (94,7)	5,14 [0,66; 40,23]	2,10 [0,20; 22,58]	0,539
Doenças renal crônica	70 (73,7)	46 (92,0)	4,11 [1,34; 12,58]	0,33 [0,04; 2,53]	0,284
Medicamentos em uso antes da gravidez					
Bloqueador receptor angiotensina 2	96 (77,4)	17 (94,4)	4,96 [0,63; 38,91]	0,90 [0,06; 13,97]	0,940
Hidroxicloroquina	92 (84,4)	21 (63,6)	0,32 [0,13; 0,78]	0,27 [0,09; 0,82]	0,021
Varfarina	110 (80,9)	3 (50,0)	0,24 [0,05; 1,24]	0,37 [0,05; 2,54]	0,311
Azatioprina	81 (75,7)	32 (91,4)	3,42 [0,97; 12,11]	1,50 [0,34; 6,62]	0,591
Atividade de doença antes da gravidez					
Atividade SLEDAI	61 (70,1)	51 (94,4)	7,25 [2,07; 25,33]	3,60 [0,84; 15,44]	0,084

VIF: *Variance Inflation Factor*, OR: *Odds Ratio*, AOR: *Adjusted Odds Ratio*

Fonte: Elaborado pelo autor.

A execução da regressão logística tendo como variável dependente os eventos adversos maternos, incluiu 141 (90,9) gestações, o modelo com preditores apresentou redução significativa do $-2 \text{ Log-likelihoods}$ ($\chi^2=31,88$; $p<0,001$) e o teste Hosmer e Lemeshow mostrou que os dados se ajustaram satisfatoriamente ao modelo ($\chi^2=1,94$; $p=0,983$), não houve colinearidade no modelo, com a variável envolvimento renal apresentando a maior VIF no valor de 1,17. O modelo apresentou uma acurácia de 80,8% com especificidade de 27,5%, e sensibilidade de 94,6%, e área sob a curva de 0,85 (IC 95% [0,78; 0,92]; $p<0,001$) **Tabela 11 e Figura 3.**

Tabela 11. Modelo de Regressão Logística par determinar os fatores de risco para a variável eventos maternos adversos em 141 de 155 gestações de pacientes com LES

Característica	S.E.	B	p	OR	[IC 95%]
Alterações imunológicas	0,511	1,10	0,031	3,02	[1,11; 8,21]
Envolvimento renal	0,560	1,32	0,018	3,74	[1,25; 11,21]
Hidroxicloroquina antes da gestação	0,535	-1,45	0,007	0,23	[0,08; 0,67]
SLEDAI anterior a gestação (contínua)	0,117	0,26	0,023	1,30	[1,04; 1,64]
Constante	0,417	0,15	0,711	1,17	

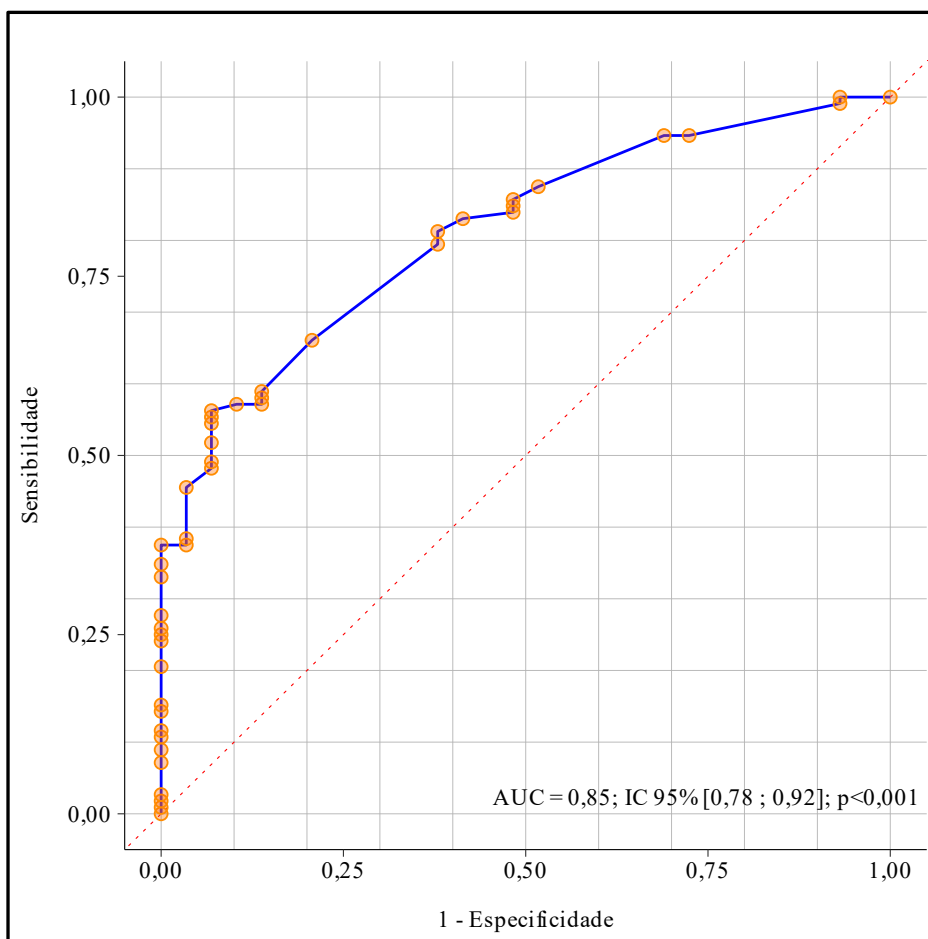
S.E: Standard Error.

Equação da probabilidade de evento materno:

$$P = 1 \div (1 + e^{-(0,15 + 1,10 \times [\text{Alterações imunológicas}] + 1,32 \times [\text{Envolvimento renal}] - 1,45 \times [\text{Hidroxicloroquina}] + 0,26 \times [\text{SLEDAI}]})$$

Fonte: Elaborado pelo autor.

Figura 3. Curva ROC resultante do modelo de regressão logística tendo como variável dependente os eventos maternos adversos



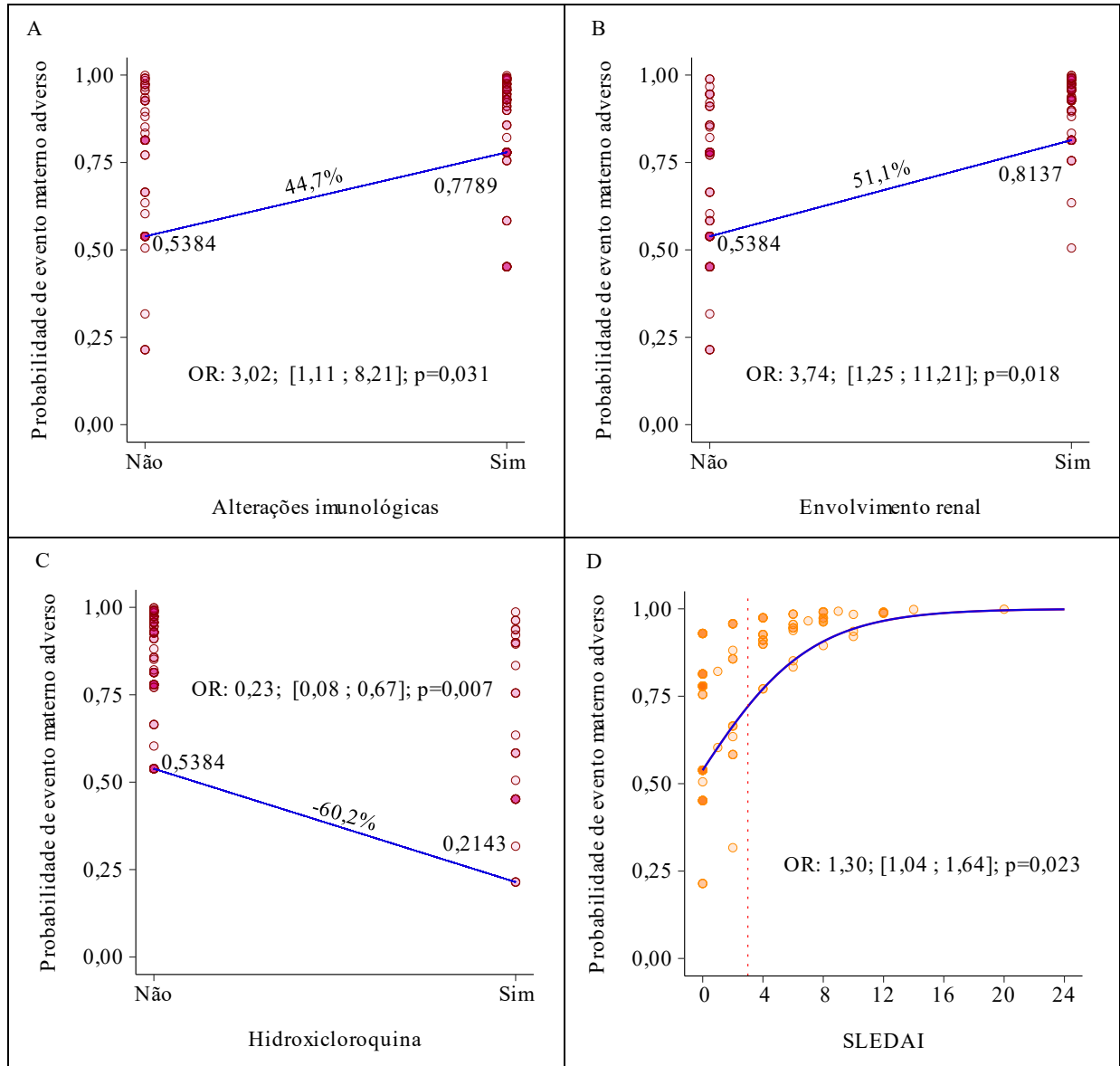
Fonte: Elaborado pelo autor.

A probabilidade base para o evento foi 53,8%, a variável alterações imunológicas aumentou em 44,6% a probabilidade de desfecho adverso materno, o envolvimento renal em 51,1%, já o uso de hidroxicloroquina antes da gestação a reduziu em 60,2%; em relação ao SLEDAI, para cada variação positiva de uma unidade, a chance de evento aumentou 30%.

Figura 4. Uma curva ROC foi feita para determinar o valor de corte do SLEDAI antes da

gestação a partir do qual há um aumento significativo da probabilidade de eventos adversos maternos e um **índice de atividade maior ou igual a três**, esteve associado a este aumento, área sob a curva de 0,70, (IC 95% [0,61; 0,80], $p=0,001$).

Figura 4. Variação da probabilidade base para eventos maternos adversos em função da ausência ou presença dos preditores determinados por meio de regressão logística



A. Alterações imunológicas. B. Envolvimento renal. C. Hidroxicloroquina antes da gestação. D. SLEDAI antes da gestação

Fonte: Elaborado pelo autor.

5.3.2. Distribuição da frequência e análise dos eventos adversos fetais e perinatais

Das 155 gestações, 144 (92,4%) foram analisadas, destas, 92 (63,9%) apresentaram alguma complicação Tabela 12. Em 11 (7,1%) gestações, não foi possível obter dados suficientes para afirmar que não houve complicações fetais e/ou perinatais, 9 (81,8%) sobre os dados referentes ao peso ao nascer, 2 (18,1%) não se obteve dado algum.

Tabela 12. Distribuição das complicações fetais e/ou perinatais em 155 gestações de 109 pacientes com LES

Característica	n (%)	N*
Evento adverso fetal e/ou perinatal	92 (63,9)	144
Óbito fetal	35 (22,9)	153
Prematuridade	44 (37,3)	153
Baixo peso para idade gestacional	16 (16,2)	99
Restrição de crescimento intrauterino	18 (18,8)	96

*N válido. A diferença entre o N total de 155 e o N válido corresponde aos dados faltantes.

Fonte: Elaborado pelo autor.

Nasceram vivos 118 (77,1%), destes, 74 (62,7%) à termo, e 44 (37,3%) prematuros; a mediana da duração da gestação 37 [35; 39], peso médio ao nascer em gramas de 2772,7 ($\pm$ 692,2), mediana do comprimento ao nascer em centímetros de 47 [44,5; 49] circunferência cefálica 33 [32; 35]; baixo peso ao nascer para a idade gestacional 16 (16,2%) e RCIU 15 (15,6%). Trinta e cinco (22,9%) gestações resultaram em óbito fetal com mediana da duração da gestação de 14 [10; 25] semanas, foram 11 (7,1%) natimortos e 24 (15,6%) abortos espontâneos.

Foi avaliado se havia alguma diferença em relação ao número de consultas, idade materna, tempo de doença, aos critérios do ACR/97, perfil de autoanticorpos, comorbidades pregressas, medicações em uso antes da gravidez e atividade do LES, entre as gestações que apresentaram desfecho fetal e/ou perinatal adverso.

As medianas do SLEDAI antes e durante a gestação foram significativamente maiores nas gravidezes que evoluíram com eventos adversos fetais e/ou perinatais, e esta variável apresentou associação com os critérios do ACR/97 úlcera oral, e envolvimento renal, com as comorbidades pregressas doença renal crônica e hipertensão arterial sistêmica e com a medicação hidroxiquina **Tabelas 13 – 14**.

O ajuste da razão de chances foi feito nas associações com significância estatística a um nível de 0,25 e VIF de até 2,5 **Tabelas 15**; os cálculos do VIF para estas associações estão descritos no **ANEXO I**.

Tabela 13. Comparação do número de consultas durante a gestação, idade materna, tempo de doença e SLEDAI entre as gestações que tiveram ou não eventos fetais e/ou perinatais adversos em 155 gestações de 109 pacientes com LES usando o teste de Mann-Whitney ou teste-T

Característica	Não	Sim	N*	Z/t	p
Número de consultas durante a gestação, mediana [P25; P75]	4 [3; 5]	3 [2; 5]	133	1,6	0,107
Idade materna (anos), média ($\pm$ desvio padrão)	28,1 ($\pm$ 0,8)	28,4 ($\pm$ 0,6)	155	-0,3	0,765
Tempo de doença (meses), mediana [P25; P75]	60 [36; 105]	72 [36; 120]	144	-0,6	0,576
SLEDAI (antes da gestação), mediana [P25; P75]	0 [0; 2]	2 [0; 6]	136	-2,8	0,005
SLEDAI (durante a gestação), mediana [P25; P75]	0 [0; 2]	6 [0; 10]	143	-4,9	<0,001

*N válido. A diferença entre o N total de 155 e o N válido corresponde aos dados faltantes.

Fonte: Elaborado pelo autor.

Tabela 14. Comparação dos critérios do ACR/97, perfil de autoanticorpos, comorbidades pregressas, medicações em uso e atividade do LES antes e durante a gravidez nas 92 gestações que apresentaram evento adverso fetal e/ou perinatal com o teste do qui-quadrado ou teste exato de Fisher

Característica	Não, n (%)	Sim, n (%)	$\Delta\%$	N*	OR [IC 95%]	p
Crítérios do ACR/97						
Fotossensibilidade	15 (65,2)	77 (63,6)	-1,6	92	0,93 [0,37; 2,38]	0,885
Rash malar	27 (64,3)	65 (63,7)	-0,6	92	0,98 [0,46; 2,06]	0,949
Rash discoide [§]	84 (63,2)	8 (72,7)	9,5	92	1,56 [0,39; 6,14]	0,746
Úlcera oral	57 (60,6)	35 (70,0)	9,4	92	1,51 [0,73; 3,15]	0,265
Artrite	11 (68,8)	81 (63,3)	-5,5	92	0,78 [0,26; 2,39]	0,668
Serosite	62 (63,9)	30 (63,8)	-0,1	92	1,00 [0,48; 2,06]	0,999
FAN [§]	3 (75,0)	89 (63,6)	-11,4	92	0,58 [0,06; 5,74]	1,000
Alterações imunológicas	35 (60,3)	57 (66,3)	6,0	92	1,29 [0,65; 2,58]	0,467
Alterações neurológicas [§]	81 (62,8)	11 (73,3)	10,5	92	1,63 [0,49; 5,40]	0,421
Alterações hematológicas	45 (66,2)	47 (61,8)	-4,4	92	0,83 [0,42; 1,64]	0,589
Envolvimento renal	39 (54,2)	53 (73,6)	19,4	92	2,36 [1,17; 4,75]	0,015
Perfil de autoanticorpos						
Anti-DNA dupla hélice	41 (55,4)	51 (72,9)	17,5	92	2,16 [1,07; 4,34]	0,029
Anti-SM [§]	86 (65,6)	6 (46,2)	-19,4	92	0,45 [0,14; 1,41]	0,226
Anti-SSA	71 (65,7)	21 (58,3)	-7,4	92	0,73 [0,34; 1,58]	0,423
Anti-SSB [§]	88 (64,2)	4 (57,1)	-7,1	92	0,74 [0,16; 3,45]	0,703
Anticoagulante lúpico [§]	85 (63,4)	7 (70,0)	6,6	92	1,35 [0,33; 5,44]	1,000
Anticardiolipina	72 (64,9)	20 (60,6)	-4,3	92	0,83 [0,37; 1,85]	0,655
Antifosfolípedes	70 (64,2)	22 (62,9)	-1,3	92	0,94 [0,43; 2,08]	0,884
Anti-RNP [§]	90 (64,3)	2 (50,0)	-14,3	92	0,56 [0,08; 4,07]	0,620
Comorbidades maternas						
Doença renal crônica	52 (54,2)	40 (83,3)	29,1	92	4,23 [1,79; 9,99]	<0,001
Hipertensão arterial sistêmica	57 (56,4)	35 (81,4)	25,0	92	3,38 [1,42; 8,00]	0,004
Dislipidemia	74 (59,2)	18 (94,7)	35,5	92	12,41 [1,60; 95,89]	0,003
Diabetes ^{§,@}	89 (63,1)	3 (100,0)	36,9	92	—	0,553
SAF [§]	79 (62,7)	13 (72,2)	9,5	92	1,55 [0,52; 4,61]	0,431
Osteonecrose asséptica [§]	87 (63,5)	5 (71,4)	7,9	92	1,44 [0,27; 7,68]	1,000
Evento tromboembólico prévio [§]	82 (64,1)	10 (62,5)	-1,6	92	0,93 [0,32; 2,74]	0,902
Complicações da gestação						
Pré-eclâmpsia	71 (60,2)	21 (80,8)	20,6	92	2,78 [0,98; 7,89]	0,048
Hipertensão durante a gestação [§]	31 (46,3)	38 (79,2)	32,9	69	4,41 [1,89; 10,28]	<0,001

*A diferença entre o N total de 92 e o N válido corresponde aos dados faltantes.

[§]Teste exato de Fisher.

[@]Havia células com contagem igual a zero.

Fonte: Elaborado pelo autor.

Continua...

Tabela 14. Comparação dos critérios do ACR/97, perfil de autoanticorpos, comorbidades pregressas, medicações em uso e atividade do LES antes e durante a gravidez nas 92 gestações que apresentaram evento adverso fetal e/ou perinatal com o teste do qui-quadrado ou teste exato de Fisher (*Continuação*)

Característica	Não, n (%)	Sim, n (%)	$\Delta\%$	N*	OR [IC 95%]	p
Medicamentos em uso antes da gravidez						
Prednisona	10 (58,8)	79 (65,8)	7,0	89	1,35 [0,48; 3,80]	0,572
Azatioprina	64 (63,4)	25 (69,4)	6,0	89	1,31 [0,58; 2,97]	0,512
Ciclofosfamida ^{§,@}	87 (64,4)	2 (100,0)	35,6	89	–	0,541
Micofenolato [§]	81 (63,8)	8 (80,0)	16,2	89	2,27 [0,46; 11,15]	0,493
Metotrexato [§]	88 (65,7)	1 (33,3)	-32,4	89	0,26 [0,02; 2,96]	0,281
Hidroxicloroquina	75 (72,1)	14 (42,4)	-29,7	89	0,28 [0,13; 0,64]	0,002
Cloroquina	46 (62,2)	43 (68,3)	6,1	89	1,31 [0,64; 2,66]	0,456
Bloqueador receptor angiotensina 2 [§]	75 (62,5)	14 (82,4)	19,9	89	2,80 [0,76; 10,28]	0,173
Inibidor enzima conversora da angiotensina [§]	72 (60,5)	17 (94,4)	33,9	89	11,10 [1,43; 86,20]	0,003
Bloqueador canal de cálcio [§]	79 (63,2)	10 (83,3)	20,1	89	2,91 [0,61; 13,87]	0,214
Metildopa [§]	88 (65,2)	1 (50,0)	-15,2	89	0,53 [0,03; 8,73]	1,000
Hidroclorotiazida [§]	82 (63,1)	8 (72,7)	9,6	90	1,56 [0,40; 6,17]	0,746
Betabloqueador [§]	82 (63,6)	7 (87,5)	23,9	89	4,01 [0,48; 33,62]	0,260
Varfarina [§]	86 (65,6)	3 (50,0)	-15,6	89	0,52 [0,10; 2,70]	0,422
Ácido acetil salicílico [§]	80 (63,0)	9 (90,0)	27,0	89	5,29 [0,65; 43,06]	0,165
Heparina não fracionada [@]	–	–	–	–	–	–
Enoxaparina [@]	–	–	–	–	–	–
Antimalárico [#]	39 (81,2)	50 (54,9)	-26,3	89	0,28 [0,12; 0,65]	0,002
Atividade de doença antes da gravidez						
Atividade SLEDAI	46 (55,4)	42 (79,2)	23,8	88	3,07 [1,39; 6,78]	0,005
Atividade renal	58 (58,6)	30 (81,1)	22,5	88	3,03 [1,21; 7,56]	0,015
Atividade cutânea	68 (62,4)	21 (75,0)	12,6	89	1,81 [0,71; 4,63]	0,212
Atividade articular [§]	75 (62,5)	14 (82,4)	19,9	89	2,80 [0,76; 10,28]	0,173
Atividade hematológica	80 (66,1)	8 (53,3)	-12,8	88	0,59 [0,20; 1,73]	0,393
Atividade serosas [§]	88 (65,2)	1 (50,0)	-15,2	89	0,53 [0,03; 8,73]	1,000
Atividade neurológica [@]	88 (65,2)	1 (50,0)	-15,2	89	0,53 [0,03; 8,73]	1,000
Atividade muscular [@]	–	–	–	–	–	–
Atividade vascular ^{§,@}	87 (64,4)	2 (100,0)	35,6	89	–	0,541
Medicamentos em uso durante a gravidez						
Prednisona [§]	5 (38,5)	84 (66,1)	27,6	89	3,13 [0,96 - 10,13]	0,068
Azatioprina	44 (54,3)	23 (67,6)	13,3	67	1,76 [0,76 - 4,08]	0,186
Ciclofosfamida ^{§,@}	61 (56,0)	3 (100,0)	44,0	64	–	0,259
Micofenolato [§]	59 (55,7)	8 (88,9)	33,2	67	6,37 [0,77 - 52,77]	0,078
Metotrexato [§]	61 (57,0)	2 (50,0)	-7,0	63	0,75 [0,10; 5,56]	1,000
Hidroxicloroquina	43 (67,2)	25 (47,2)	-20,0	68	0,44 [0,21; 0,92]	0,028
Cloroquina	40 (58,0)	33 (60,0)	2,0	73	1,09 [0,53; 2,24]	0,820
Bloqueador receptor angiotensina 2	56 (55,4)	14 (82,4)	27,0	70	3,75 [1,01; 13,86]	0,037
Inibidor da enzima conversora da angiotensina	54 (54,0)	12 (85,7)	31,7	66	5,11 [1,09; 24,03]	0,024
Bloqueador canal de cálcio	54 (54,0)	15 (88,2)	34,2	69	6,39 [1,39; 29,41]	0,008
Metildopa	41 (50,0)	25 (78,1)	28,1	66	3,57 [1,39; 9,17]	0,006
Hidroclorotiazida ^{§,@}	61 (57,0)	3 (60,0)	3,0	64	1,13 [0,18; 7,05]	1,000
Betabloqueador ^{§,@}	58 (54,7)	8 (100,0)	45,3	66	–	0,020
Varfarina [§]	60 (57,7)	4 (50,0)	-7,7	64	0,73 [0,17; 3,09]	0,723
Ácido acetil salicílico	43 (50,0)	25 (83,3)	33,3	68	5,00 [1,75; 14,28]	0,001
Heparina não fracionada [§]	60 (56,6)	3 (60,0)	3,4	63	1,15 [0,18; 7,17]	1,000
Enoxaparina [§]	60 (57,1)	3 (50,0)	-7,1	63	0,75 [0,14; 3,89]	1,000

*A diferença entre o N total de 92 e o N válido corresponde aos dados faltantes.

#Corresponde as gestações em que as pacientes que estavam em uso de hidroxicloroquina ou cloroquina antes da gravidez e permaneceram em uso até a última consulta.

§Teste exato de Fisher.

@Havia células com contagem igual a zero.

Fonte: Elaborado pelo autor

Continua...

Tabela 14. Comparação dos critérios do ACR/97, perfil de autoanticorpos, comorbidades pregressas, medicações em uso e atividade do LES antes e durante a gravidez nas 92 gestações que apresentaram evento adverso fetal e/ou perinatal com o teste do qui-quadrado ou teste exato de Fisher (*Continuação*)

Característica	Não, n (%)	Sim, n (%)	$\Delta\%$	N*	OR [IC 95%]	p
Atividade de doença durante a gravidez						
Atividade SLEDAI	28 (40,6)	63 (85,1)	44,5	91	8,39 [3,77; 18,68]	<0,001
Atividade renal	29 (42,6)	46 (88,5)	45,9	75	10,31 [3,88; 27,39]	<0,001
Atividade cutânea [§]	37 (50,0)	31 (75,6)	25,6	68	3,10 [1,33; 7,22]	0,001
Atividade articular	48 (52,7)	23 (85,2)	32,5	71	5,15 [1,65; 16,09]	0,002
Atividade hematológica	48 (55,2)	16 (72,7)	17,5	64	2,17 [0,77; 6,06]	0,135
Atividade serosas ^{§,@}	61 (57,0)	1 (100,0)	43,0	62	–	1,000
Atividade neurológica ^{§,@}	–	–	–	–	–	–
Atividade muscular ^{§,@}	62 (56,4)	1 (100,0)	43,6	63	–	1,000
Atividade vascular ^{§,@}	60 (55,6)	3 (100,0)	44,4	63	–	0,257

*A diferença entre o N total de 92 e o N válido corresponde aos dados faltantes.

[§]Teste exato de Fisher.

[@]Havia células com contagem igual a zero.

Fonte: Elaborado pelo autor

Tabela 15. Ajuste da razão de chances das variáveis que apresentaram associação com eventos fetais e perinatais adversos descritos na Tabela 14 a um nível de significância de 0,25 e VIF menor ou igual a 2,5

Característica	Não, n (%)	Sim, n (%)	OR [IC 95%]	AOR [IC 95%]	p
Critério do ACR/Autoanticorpos					
Envolvimento renal	39 (54,2)	53 (73,6)	2,36 [1,17 - 4,75]	0,78 [0,17; 3,63]	0,753
Anti-DNA dupla hélice	41 (55,4)	51 (72,9)	2,16 [1,07 - 4,34]	4,27 [1,16; 15,73]	0,029
Anti-SM	86 (65,6)	6 (46,2)	0,45 [0,14 - 1,41]	0,12 [0,01; 1,38]	0,089
Comorbidades pregressas					
Hipertensão arterial sistêmica	57 (56,4)	35 (81,4)	3,38 [1,42 - 8,00]	0,41 [0,06; 2,63]	0,348
Dislipidemia	74 (59,2)	18 (94,7)	12,41 [1,6 - 95,89]	2,35 [0,19; 29,57]	0,507
Complicações gestacionais					
Pré-eclâmpsia	71 (60,2)	21 (80,8)	2,78 [0,98 - 7,89]	0,72 [0,14; 3,70]	0,693
Hipertensão durante a gestação	31 (46,3)	38 (79,2)	4,41 [1,89 - 10,28]	3,56 [0,83; 15,30]	0,087
Medicações durante a gestação					
Antimalárico [§]	39 (81,3)	50 (54,9)	0,28 [0,12 - 0,65]	0,08 [0,02; 0,43]	0,003
Prednisona	10 (58,8)	79 (65,8)	1,35 [0,48 - 3,80]	3,78 [0,52; 27,41]	0,188
Azatioprina	64 (63,4)	25 (69,4)	1,31 [0,58 - 2,97]	1,20 [0,26; 5,65]	0,814
Micofenolato	81 (63,8)	8 (80,0)	2,27 [0,46 - 11,15]	1,03 [0,02; 54,20]	0,989
Metildopa	41 (50,0)	25 (78,1)	3,57 [1,39 - 9,17]	0,34 [0,04; 2,61]	0,298
Ácido acetil salicílico	43 (50,0)	25 (83,3)	5 [1,75 - 14,28]	16,48 [2,39; 113,67]	0,004
Atividade do LES durante a gestação					
Atividade pelo SLEDAI	28 (40,6)	63 (85,1)	8,39 [3,77; 18,68]	22,76 [4,70; 110,14]	<0,001

[§]Corresponde as gestações em que as pacientes que estavam em uso de hidroxicloroquina ou cloroquina antes da gravidez e permaneceram em uso até a última consulta.

VIF: *Variance Inflation Factor*, OR: *Odds Ratio*, AOR: *Adjusted Odds Ratio*

Fonte: Elaborado pelo autor.

A execução da regressão logística tendo como variável dependente os eventos adversos maternos, incluiu 102 (65,8%) gestações, o modelo com preditores apresentou redução significativa do -2 *Log-likelihoods* ($\chi^2=40,26$; $p<0,001$) e o teste Hosmer e Lemeshow mostrou que os dados se ajustaram satisfatoriamente ao modelo ($\chi^2=10,37$; $p=0,168$), não houve colinearidade no modelo, com a variável uso de AAS durante a gestação apresentando a maior VIF de 1,05. O modelo apresentou uma acurácia de 77,5% com especificidade de 67,4% e

sensibilidade de 84,7% e área sob a curva de 0,85, (IC 95% [0,77; 0,92]; $p < 0,001$) **Tabela 16 e Figura 5.**

Tabela 16. Fatores de risco associado a eventos fetais e perinatais adversos em 102 de 155 gestações de pacientes com LES

Característica	S.E	β	p	OR	[IC 95%]
Antimalárico antes e durante a gestação	0,598	-1,98	0,001	0,14	[0,04; 0,44]
Uso de AAS durante a gestação	0,698	1,65	0,018	5,22	[1,33; 20,54]
SLEDAI durante a gestação (contínua)	0,074	0,27	<0,001	1,31	[1,14; 1,52]
Constante	0,515	0,44	0,396	1,55	

S.E: Standard Error.

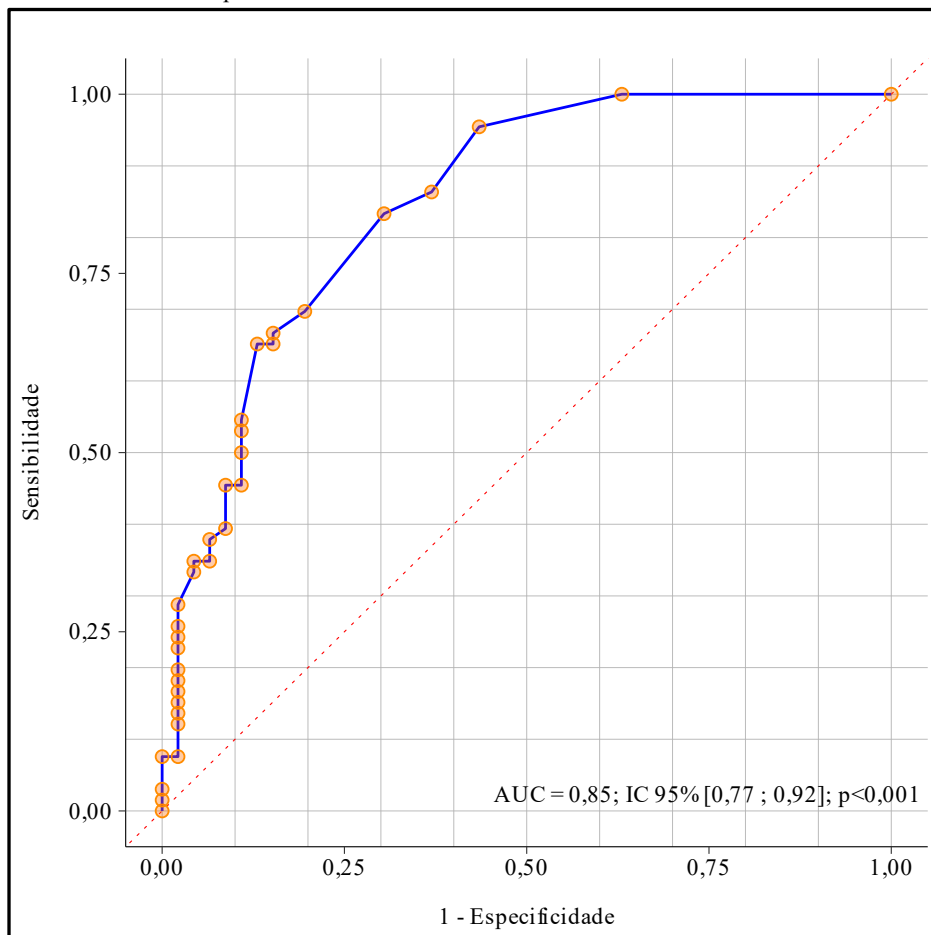
AAS: Ácido acetil salicílico

Equação da probabilidade de evento fetal e perinatal:

$$P = 1 \div (1 + e^{-(0,44 - 1,98 \times [\text{Antimalárico antes e durante}] + 1,65 \times [\text{AAS durante}] + 0,27 \times [\text{SLEDAI durante}]})$$

Fonte: Elaborado pelo autor.

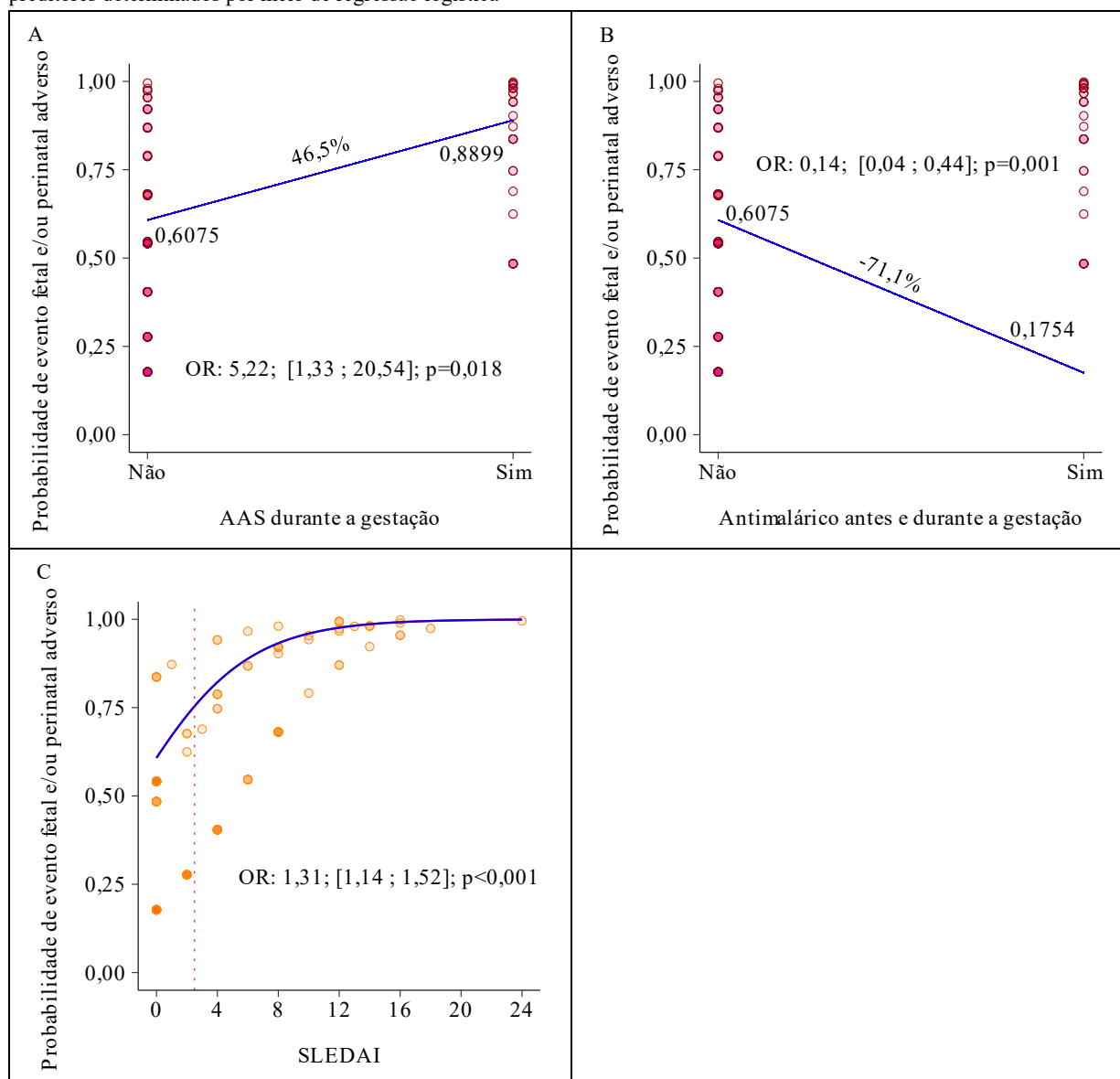
Figura 5. Curva ROC resultante do modelo de regressão logística tendo como variável dependente os eventos fetais e/ou perinatais adversos.



Fonte: Elaborado pelo autor.

A probabilidade base para o evento foi 60,7%, a variável uso de AAS durante a gravidez aumentou em 46,5% a probabilidade de complicações fetais e/ou perinatais, já o uso de hidroxicloroquina antes e durante a gestação a reduziu em 71,1%; em relação ao SLEDAI, para cada variação positiva em uma unidade, a chance de evento aumentou 31% **Figura 6**. Uma curva ROC foi feita para determinar o valor de corte do SLEDAI durante a gestação a partir do qual houve um aumento significativo da probabilidade de eventos adversos fetais e perinatais e um **índice de atividade maior ou igual a 2,5**, esteve associado a este aumento, área sob a curva de 0,74; (IC 95% [0,66; 0,82]; $p<0,001$).

Figura 6. Variação da probabilidade base para eventos fetais e/ou perinatais adversos em função da ausência ou presença dos preditores determinados por meio de regressão logística



A. Uso de AAS durante a gestação. B. Uso de antimalárico antes e durante a gestação C. SLEDAI durante a gestação

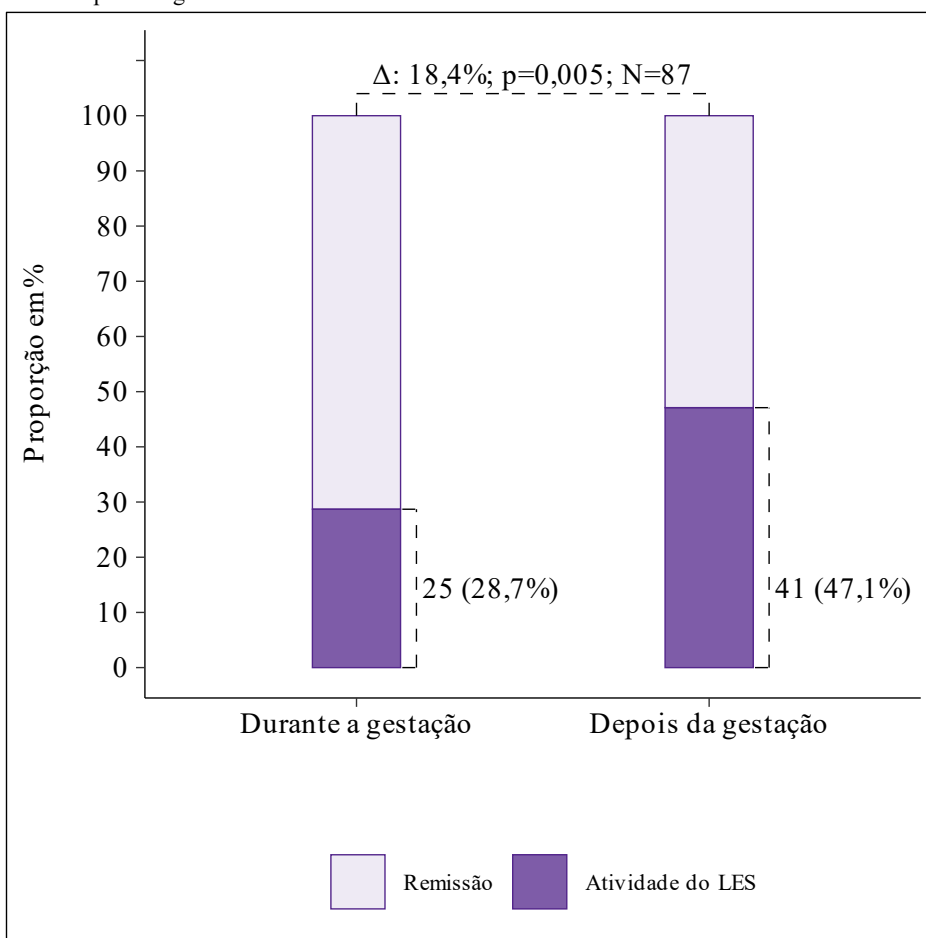
Fonte: Elaborado pelo autor.

5.4. Análise comparativa da atividade de doença no período posterior a gestação com o período anterior à gravidez

Após a gestação, 61 (40,9%) estavam em remissão, e das 88 (59,1%) em atividade, 58 (65,9%) nefrite, 57 (64,7%) cutânea, 33 (37,5%) articular e 14 (15,9%) hematológica; houve aumento de 20,4% ($\chi^2=14,79$; N=142; IC 95% [11,2; 29,9], $p<0,001$) na proporção de casos de atividade do LES em relação ao período pré gestacional e piora do SLEDAI (4 [1; 8] vs. 2 [0; 6]; Z=-4,8; N=146; $p<0,001$).

Das pacientes que estavam em remissão antes da gravidez 25 (28,7%) apresentaram atividade durante a gestação, e após o parto, essa proporção aumentou 18,4% ($\chi^2=7,50$; $p=0,005$; N=87), **Figura 7**.

Figura 7. Gráfico de barras mostrando o aumento da proporção de pacientes com doença ativa no período posterior a gestação em relação ao período da gravidez e que estavam com LES inativo antes do período gestacional



Fonte: Elaborado pelo autor.

5.5. Análise comparativa da atividade de doença no período posterior a gestação com o período da gravidez

Na comparação destes períodos, não houve aumento significativo na proporção de casos de atividade do LES, 8,8% ($\chi^2=26,80$; N=148; IC 95% [-0,1; 17,4]; p=0,066) e no SLEDAI (4 [1 – 8] vs. 3,5 [0 – 8]; Z=-1,5; N=148; p=0,129), contudo, estratificando a análise pelo uso de hidroxicloroquina foi observado aumento significativo de 12,9% ($\chi^2=4,35$; p=0,035; N=85) na proporção de casos de atividade do LES no grupo que não fazia uso da medicação, contra um aumento não significativo de 5,6% ($\chi^2=0,21$; p=0,648; N=54) no grupo que fez uso do antimalárico, sugerindo um efeito protetor da medicação sobre a atividade de doença.

5.6. Análise *post-hoc* sobre pré-eclâmpsia, SAF, uso de AAS durante a gestação e eventos fetais e perinatais adversos

Considerando que pré-eclâmpsia e SAF são condições associadas a eventos adversos na gestação e em nossa análise não houve associação, e que o uso de AAS é fator protetor, e nossos resultados demonstraram que ele foi fator de risco, foi conduzida uma análise do poder estatístico e da probabilidade de erro do tipo S e estratificação da associação entre AAS e complicações fetais/perinatais por SAF e pré-eclâmpsia para melhor compreender os resultados encontrados.

Em relação a pré-eclâmpsia a probabilidade de erro do tipo II foi estimada em 49,2%, quanto a SAF esse valor foi ainda maior 87,6%.

Quanto ao uso de AAS na gestação, a probabilidade de erro do tipo S foi estimada em 31,5% usando a metodologia de Gelman e Carlin (2014), o tamanho do efeito da metanálise Askie *et al.*, 2007 de 10%, o erro padrão de 0,689 e o α de 0,018 obtidos a partir da regressão.

Após estratificação da associação entre uso de AAS e eventos adversos fetais por SAF, observou-se que nas 14 (87,5%) gestações em que a paciente não tinha SAF e se fez uso de AAS, houve complicações ($\chi^2=7,43$; p=0,006; N=99).

A associação entre uso de AAS e eventos adversos fetais também foi estratificada por pré-eclâmpsia, e foi observado que nas 13 (76,5%) gestações em que a paciente não teve pré-eclâmpsia e se fez uso de AAS, houve complicações ($\chi^2=4,94$; p=0,032; N=90).

6. DISCUSSÃO

O presente estudo analisou a incidência de eventos adversos fetais, perinatais e maternos em pacientes com LES em um serviço terciário do Estado do Amazonas e seus fatores de risco associados.

Complicações fetais/perinatais, óbito fetal, prematuridade, baixo peso para a idade gestacional e restrição de crescimento intrauterino foram complicações frequentemente observadas em nossa amostra. Todavia, a distribuição e incidência dessas complicações não foram significativamente diferentes daquelas dos estudos de Clark, Spitzer e Laskin (2005), Braga et al. (2021) e Mokbel et al. (2023).

Quanto às complicações maternas, a incidência de pré-eclâmpsia teve distribuição semelhante àquelas encontradas no estudo de Clowse (2007) e Wu et al. (2018), todavia, a ocorrência de hipertensão arterial durante a gestação foi significativamente superior aos achados de Wu et al. (2018). Embora essa diferença possa corresponder a um viés de informação, visto que pela natureza retrospectiva do estudo não havia registro de medidas da pressão arterial com a diferença de 4-6 horas após a medida inicial para mostrar níveis elevados, como no estudo de Wu et al. (2018), houve aumento significativo de anti-hipertensivos durante a gravidez e redução no período subsequente. Após o ajuste da razão de chances, a pré-eclâmpsia não mostrou associação com eventos adversos na gestação, achado que pode corresponder a erro do tipo II, conforme assinalado no item 5.6.

A presença do critério do ACR/97 alterações imunológicas corresponde à positividade do anticorpo anti-DNA dupla hélice, aPL ou anti-SM e neste estudo, a positividade desse critério aumentou a chance de eventos maternos adversos em três vezes. No estudo de Lima *et al.* (1995) e Buyon *et al.* (2015), o anticoagulante lúpico (LAC) e o anticorpo anticardiolipina (aCL) foram fatores preditores de desfechos maternos adversos na gravidez. Gebhart *et al.* (2019) e Lockshin *et al.* (2012) demonstraram que a presença do LAC aumentou a chance de complicações gestacionais em 70% e Clowse *et al.* (2011) mostrou associação entre a presença do anti-DNA dupla hélice e desfechos maternos e fetais adversos.

Em nosso estudo, a história de nefrite aumentou a chance de desfechos maternos na gravidez em 3,7 vezes. No de Smyth *et al.* (2010), uma metanálise, esta característica foi associada à pré-eclâmpsia, e no estudo de Saavedra *et al.* (2012) a complicações maternas, particularmente atividade de doença durante a gestação, pré-eclâmpsia e ruptura prematura de membranas. No estudo de Mokbel *et al.* (2023), a história prévia de nefrite conferiu uma chance 2,3 vezes maior de exacerbação de doença durante a gestação.

O uso de hidroxicloroquina antes da gestação foi fator protetor para complicações maternas na gravidez em nossa amostra, reduzindo a chance de evoluir com estes eventos em 77%. Em uma revisão sistemática e metanálise, Hu *et al.* (2023) evidenciaram redução do risco de atividade do LES em 26% e do risco de pré-eclâmpsia em 46% com o uso deste medicamento. Clowse *et al.* 2022, avaliou o efeito da hidroxicloroquina em eventos adversos da gestação em uma metanálise e está reduziu a chance de prematuridade em 45%.

Em relação ao uso do AAS durante a gestação, observamos que ele aumentou a chance de complicações fetais/perinatais em 5,2 vezes, no entanto, na metanálise de Askie *et al.* (2007), o AAS reduziu o risco de eventos adversos fetais/perinatais em 10%; no estudo de Rolnik *et al.* (2017), um ensaio clínico randomizado duplo-cego, houve uma redução de 62% na chance de prematuridade associada à pré-eclâmpsia. Portanto, nossos achados não refletem os resultados da literatura e provavelmente referem-se a uma associação espúria, um fator de confusão não identificado, como não aderência terapêutica, ou erro do tipo S, cuja probabilidade foi de 31,5%.

A incidência da atividade de doença foi menor que a observada nos estudos de Urowitz *et al.* (1993), provavelmente refletindo avanços científicos e terapêuticos das últimas décadas, conclusão semelhante à de Gohr *et al.* (2022). Já a prevalência de atividade durante a gestação foi semelhante à do estudo de Clowse (2005).

A atividade de doença variou positivamente durante e após a gestação em relação ao período anterior a estes eventos, além disso, observamos que o SLEDAI foi maior nas gravidezes que apresentaram algum evento adverso fetal, perinatal ou materno em todos os períodos avaliados. Nossos resultados reforçam a associação entre atividade de doença e eventos adversos na gravidez, visto que na análise multivariada a atividade do LES aumentou a chance de complicações maternas em 30% e fetais/perinatais em 31%, achados semelhantes aos resultados descritos por Saleh *et al.* (2020) e Mokbel *et al.* (2023).

Skorpen *et al.* (2017) evidenciaram aumento da atividade de doença após o sexto mês pós-parto. Também observamos que há um aumento na proporção de casos de atividade após a gestação, principalmente entre as pacientes que estavam em remissão antes da gravidez e entre as que não fizeram uso de hidroxicloroquina neste período.

7. LIMITAÇÕES

Embora o estudo tenha mostrado resultados semelhantes ao da literatura atual, ele possui limitações inerentes ao desenho retrospectivo, como a presença de dados faltantes, principalmente em relação ao registro dos exames laboratoriais que pontuam para a determinação do SLEDAI subestimando o valor deste e causando impacto nas análises;

A diferenciação entre pré-eclâmpsia e atividade renal é naturalmente difícil, visto que ambas cursam praticamente com as mesmas alterações laboratoriais e a não disponibilidade destes dados não permitiu determinar a contribuição específica de cada uma para os eventos adversos na gestação. A pré-eclâmpsia é conhecido fator de risco para eventos adversos na gestação. Embora em nossa amostra não tenha havido associação é necessário fortemente considerar a possibilidade de erro do tipo II em decorrência de N inferior ao necessário para captar esta diferença.

A HAS é fator de risco conhecido para os desfechos avaliados no estudo, contudo, as medidas obtidas não se referem a medidas padronizadas, fator que podem ter interferido na análise.

A SAF é fator de risco para complicações gestacionais, e questões relacionadas a disponibilidade da dosagem dos anticorpos antifosfolípedes que pode ter interferido no diagnóstico desta comorbidade e a superposição do estado de hipercoagulabilidade do LES podendo ter dificultado na distinção entre ambas as condições levando respectivamente a uma maior ou menor frequência maior no diagnóstico de SAF pode ter interferido na distribuição das frequências e por conseguinte no resultados dos testes.

8. CONCLUSÕES

O manejo da gravidez nas paciente com LES, continua a ser um desafio, a atividade de doença tem relação direta com o resultado da gestação e deve ser monitorada cuidadosamente durante todo o período da gravidez e depois dela, idealmente as pacientes devem ser orientadas a manifestar o desejo de engravidar durante às consultas de seguimento com reumatologista, de forma que a atividade de doença seja avaliada e tratada, que medicações proscritas durante a gestação sejam suspensas ou trocadas antes da concepção, reduzindo assim as chances de eventos adversos da grávidas no LES.

9. FINANCIAMENTO

O presente estudo foi financiado com recursos do próprio autor.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ARINGER, Martin *et al.* 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Annals of the Rheumatic Diseases*, v. 78, n. 9, p. 1151–1159, set. 2019.

ASKIE, Lisa M *et al.* Antiplatelet agents for prevention of pre-eclampsia: a meta-analysis of individual patient data. *The Lancet*, v. 369, n. 9575, p. 1791–1798, maio 2007. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673607607120>>.

BRAGA, António *et al.* Systemic lupus erythematosus and pregnancy: A retrospective single-center study of 215 pregnancies from Portugal. *Lupus*, v. 30, n. 13, p. 2165–2175, 24 out. 2021. Disponível em: <<https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/09612033211050340>>. Acesso em: 10 ago. 2023.

BURSAC, Zoran *et al.* Purposeful selection of variables in logistic regression. *Source Code for Biology and Medicine*, v. 3, n. 1, p. 1–8, 16 dez. 2008. Disponível em: <<https://scfbm.biomedcentral.com/articles/10.1186/1751-0473-3-17>>. Acesso em: 28 jun. 2024.

BUYON, Jill P. *et al.* The effect of combined estrogen and progesterone hormone replacement therapy on disease activity in systemic lupus erythematosus: A randomized trial. *Annals of Internal Medicine*, v. 142, n. 12 I, 21 jun. 2005.

CARTER, Erin E.; BARR, Susan G.; CLARKE, Ann E. The global burden of SLE: prevalence, health disparities and socioeconomic impact. *Nature Reviews Rheumatology* 2016 12:10, v. 12, n. 10, p. 605–620, 25 ago. 2016. Disponível em: <<https://www.nature.com/articles/nrrheum.2016.137>>. Acesso em: 11 out. 2021.

CHAKRAVARTY, Eliza F. *et al.* Factors that predict prematurity and preeclampsia in pregnancies that are complicated by systemic lupus erythematosus. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, v. 192, n. 6, p. 1897–1904, jun. 2005.

CHAKRAVARTY, Eliza F.; SAMMARITANO, Lisa R. Pregnancy and Autoimmune Disease, Reproductive and Hormonal Issues. In: WALLACE, DANIEL J.; HAHN, BEVRA HANNAHS (Org.). *Dubois' Lupus Erythematosus and Related Syndromes*. 9. ed. Philadelphia: Elsevier, 2019. p. 499–519. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/B978-0-323-47927-1.00040-2>>.

CLARK, Christine A.; SPITZER, Karen A.; LASKIN, Carl A. Decrease in pregnancy loss rates in patients with systemic lupus erythematosus over a 40-year period. *Journal of Rheumatology*, v. 32, n. 9, p. 1709–1712, 1 set. 2005. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16142865>>. Acesso em: 27 jul. 2021.

CLOWSE, Megan E.B. *et al.* A national study of the complications of lupus in pregnancy. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, v. 199, n. 2, p. 127.e1–127.e6, 2008. Disponível em: <[pmc/articles/PMC2542836/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16142865/)>. Acesso em: 3 out. 2021.

CLOWSE, Megan E.B. *et al.* Hydroxychloroquine in the pregnancies of women with lupus: A meta-analysis of individual participant data. *Lupus Science and Medicine*, v. 9, n. 1, 21 mar. 2022. Disponível em: <pmc/articles/PMC8935175/>. Acesso em: 23 ago. 2024.

CLOWSE, Megan E.B. Lupus Activity in Pregnancy. *Rheumatic Disease Clinics of North America*, v. 33, n. 2, p. 237–252, maio 2007. Disponível em: <pmc/articles/PMC2745966/?report=abstract>. Acesso em: 9 nov. 2021.

CLOWSE, Megan E.B. *et al.* The impact of increased lupus activity on obstetric outcomes. *Arthritis and Rheumatism*, v. 52, n. 2, p. 514–521, fev. 2005. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15692988>>. Acesso em: 20 jul. 2021.

CLOWSE, Megan E.B.; MAGDER, Laurence S.; PETRI, Michelle. The clinical utility of measuring complement and anti-dsDNA antibodies during pregnancy in patients with systemic lupus erythematosus. *Journal of Rheumatology*, v. 38, n. 6, p. 1012–1016, jun. 2011. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21406496/>>. Acesso em: 31 ago. 2023.

FELDMAN, Candace H.; COSTENBADER, Karen H. Epidemiology and classification of systemic lupus erythematosus. In: HOCHBERG, MARC C. *et al.* (Org.). *Rheumatology*. 7. ed. Philadelphia: Elsevier, 2019. p. 1091–1095.

GEBHART, Johanna *et al.* High risk of adverse pregnancy outcomes in women with a persistent lupus anticoagulant. *Blood Advances*, v. 3, n. 5, p. 769–776, 12 mar. 2019. Disponível em: <<https://dx.doi.org/10.1182/bloodadvances.2018026948>>. Acesso em: 30 ago. 2023.

GELMAN, Andrew; CARLIN, John. Beyond Power Calculations. *Perspectives on Psychological Science*, v. 9, n. 6, p. 641–651, 17 nov. 2014. Disponível em: <<http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1745691614551642>>.

GOHR, Mette *et al.* Improved pregnancy outcomes in systemic lupus erythematosus: A retrospective study of pregnancies from a single centre in Denmark from 2010–2020 compared with the period 1990–2010. *Lupus*, v. 31, n. 10, p. 1202–1210, 1 set. 2022. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35676102/>>. Acesso em: 31 ago. 2023.

GRAPHPAD SOFTWARE. *GraphPad Prism 10 - Curve Fitting Guide - Multicollinearity*. Disponível em: <https://www.graphpad.com/guides/prism/latest/curve-fitting/reg_multicollinearity.htm>. Acesso em: 28 jun. 2024.

HOCHBERG, Marc C. Updating the American college of rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis & Rheumatism*, v. 40, n. 9, p. 1725–1725, set. 1997. Disponível em: <<http://doi.wiley.com/10.1002/art.1780400928>>. Acesso em: 16 mar. 2021.

HU, Zhengyan *et al.* Effect of Hydroxychloroquine on Lupus Activity, Preeclampsia and Intrauterine Growth Restriction in Pregnant Women with Systemic Lupus Erythematosus and/or Antiphospholipid Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of*

Clinical Medicine. [S.l.]: MDPI. Disponível em: <<https://www.mdpi.com/2077-0383/12/2/485/htm>>. Acesso em: 31 ago. 2023. , 1 jan. 2023

INKER, Lesley A *et al.* KDOQI US commentary on the 2012 KDIGO clinical practice guideline for the evaluation and management of CKD. *American Journal of Kidney Diseases*, v. 63, n. 5, p. 713–735, 2014. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1053/j.ajkd.2014.01.416>>. Acesso em: 18 out. 2021.

JUNG, Michelle *et al.* Assessing disease activity and outcome in systemic lupus erythematosus. In: HOCHBERG, MARC C. *et al.* (Org.). *Rheumatology*. 7. ed. Philadelphia: Elsevier/Saunders, 2019. v. 2. p. 1165–1171.

LIMA, Fernanda *et al.* Obstetric outcome in systemic lupus erythematosus. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, v. 25, n. 3, p. 184–192, 1995. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8650588/>>. Acesso em: 30 ago. 2023.

LOCKSHIN, Michael D. *et al.* Prediction of adverse pregnancy outcome by the presence of lupus anticoagulant, but not anticardiolipin antibody, in patients with antiphospholipid antibodies. *Arthritis and Rheumatism*, v. 64, n. 7, p. 2311–2318, jul. 2012. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22811111/>>. Acesso em: 30 ago. 2023.

MANDY, George T. *Incidence and mortality of the preterm infant*. Disponível em: <[https://www.uptodate.com/contents/incidence-and-mortality-of-the-preterm-infant?search=preterm infant&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&display_rank=2](https://www.uptodate.com/contents/incidence-and-mortality-of-the-preterm-infant?search=preterm%20infant&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&display_rank=2)>. Acesso em: 13 out. 2021.

MICKEY, Ruth M.; GREENLAND, Sander. The impact of confounder selection criteria on effect estimation. *American Journal of Epidemiology*, v. 129, n. 1, p. 125–137, 1 jan. 1989. Disponível em: <<https://dx.doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a115101>>. Acesso em: 28 jun. 2024.

MOKBEL, Abir *et al.* Pregnancy outcomes among Egyptian women with systemic lupus erythematosus: A prospective cohort study. *Lupus*, v. 32, n. 4, p. 521–530, 8 mar. 2023. Disponível em: <<https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/09612033231159468>>. Acesso em: 24 ago. 2023.

MONTENEGRO, Carlos Augusto Barbosa;; REZENDE FILHO, Jorge De. *Obstetrícia Fundamental*. 11. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2008.

NAPOLITANO, R. *et al.* International standards for fetal brain structures based on serial ultrasound measurements from Fetal Growth Longitudinal Study of INTERGROWTH-21st Project. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, v. 56, n. 3, p. 359–370, set. 2020. Disponível em: <www.thelancet.com>. Acesso em: 4 out. 2021.

PERAÇOLI, José Carlos *et al.* Pre-eclampsia/Eclampsia Pré-eclâmpsia/Eclâmpsia. *Rev Bras Ginecol Obstet*, v. 41, p. 318–332, 2019. Disponível em: <<https://orcid.org/0000-0002->>.

Acesso em: 10 ago. 2021.

PETRI, Michelle *et al.* Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis & Rheumatism*, v. 64, n. 8, p. 2677–2686, ago. 2012. Disponível em: <<http://doi.wiley.com/10.1002/art.34473>>. Acesso em: 21 maio 2021.

PORTNEY, Leslie Gross. Chapter 30 - Regression. *Foundations of Clinical Research: applications to Evidence-Based Practice*. 4. ed. Philadelphia: F.A Davis, 2020. p. 448–449.

ROLNIK, Daniel L. *et al.* Aspirin versus Placebo in Pregnancies at High Risk for Preterm Preeclampsia. *New England Journal of Medicine*, v. 377, n. 7, p. 613–622, 17 ago. 2017. Disponível em: <<http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1704559>>.

RUIZ-IRASTORZA, G. *et al.* Increased rate of lupus flare during pregnancy and the puerperium: A prospective study of 78 pregnancies. *British Journal of Rheumatology*, v. 35, n. 2, p. 133–138, 1996. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8612024/>>. Acesso em: 12 out. 2021.

SAAVEDRA, Miguel A. *et al.* Impact of previous lupus nephritis on maternal and fetal outcomes during pregnancy. *Clinical Rheumatology*, v. 31, n. 5, p. 813–819, 27 maio 2012. Disponível em: <<https://link.springer.com/article/10.1007/s10067-012-1941-4>>. Acesso em: 31 ago. 2023.

SALEH, Muna *et al.* Adverse pregnancy outcomes after multi-professional follow-up of women with systemic lupus erythematosus: An observational study from a single centre in Sweden. *Journal of Clinical Medicine*, v. 9, n. 8, p. 1–14, 11 ago. 2020. Disponível em: <<https://www.mdpi.com/2077-0383/9/8/2598/htm>>. Acesso em: 24 ago. 2023.

SAMMARITANO, Lisa R.; BERMAS, Bonnie L. Pregnancy & Rheumatic Diseases. In: FIRESTEIN, GARY S. *et al.* (Org.). *Firestein and Kelley's Textbook of Rheumatology*. 11. ed. Philadelphia: Elsevier, 2021. p. 604–620. Disponível em: <<https://www.inkling.com/read/firestein-kelley-firesteins-textbook-rheumatology-11e/chapter-42/pregnancy-and-rheumatic-diseases>>. Acesso em: 11 out. 2021.

SENAVIRATNA, N. A. M. R.; COORAY, T. M. J. Diagnosing Multicollinearity of Logistic Regression Model. *Asian Journal of Probability and Statistics*, v. 5, n. 2, p. 1–9, 1 out. 2019. Disponível em: <<https://journalajpas.com/index.php/AJPAS/article/view/96>>. Acesso em: 28 jun. 2024.

SKORPEN, Carina Götestam *et al.* Disease Activity During Pregnancy and the First Year Postpartum in Women With Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Care and Research*, v. 69, n. 8, p. 1201–1208, 1 ago. 2017. Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/acr.23102>>. Acesso em: 12 out. 2021.

SMYTH, Andrew *et al.* A systematic review and meta-analysis of pregnancy outcomes in patients with systemic lupus erythematosus and lupus nephritis. *Clinical Journal of the*

American Society of Nephrology, v. 5, n. 11, p. 2060–2068, 1 nov. 2010. Disponível em: <<http://pmc/articles/PMC3001786/>>. Acesso em: 23 out. 2022.

STEDMAN, Thomas Lathrop. *Stedman's medical dictionary*. 28. ed. [S.l.]: Lippincott Williams & Wilkins, 2006.

TAN, Eng M. *et al.* The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis & Rheumatism*, v. 25, n. 11, p. 1271–1277, nov. 1982. Disponível em: <<http://doi.wiley.com/10.1002/art.1780251101>>. Acesso em: 16 set. 2021.

TEDESCHI, S. K. *et al.* Specific systemic lupus erythematosus disease manifestations in the six months prior to conception are associated with similar disease manifestations during pregnancy. *Lupus*, v. 24, n. 12, p. 1283–1292, 22 out. 2015. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25972367/>>. Acesso em: 12 out. 2021.

THE PENNSYLVANIA STATE UNIVERSITY. *Lesson 10: Regression Pitfalls*. Disponível em: <<https://online.stat.psu.edu/stat462/node/88/>>. Acesso em: 28 jun. 2024.

UROWITZ, Murray B. *et al.* Lupus and pregnancy studies. *Arthritis & Rheumatism*, v. 36, n. 10, p. 1392–1397, 9 out. 1993. Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/art.1780361011>>. Acesso em: 13 ago. 2023.

USHIDA, Marcela; TROLEZI, André Gustavo Cunha; SATO, Emilia Inoue. Estudo retrospectivo de 76 fetos de mães com lúpus eritematoso sistêmico (LES). *Revista Brasileira de Reumatologia*, v. 44, n. 5, p. 323–328, 2004. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&nrm=iso&lng=pt&tlng=pt&pid=S0482-50042004000500002>. Acesso em: 10 set. 2023.

VILLAR, Josë *et al.* International standards for newborn weight, length, and head circumference by gestational age and sex: The Newborn Cross-Sectional Study of the INTERGROWTH-21st Project. *The Lancet*, v. 384, n. 9946, p. 857–868, 2014. Disponível em: <<http://www.>>. Acesso em: 4 out. 2021.

WU, Jiayue *et al.* Pregnancy outcomes among Chinese women with and without systemic lupus erythematosus: A retrospective cohort study. *BMJ Open*, v. 8, n. 4, p. 20909, 2018. Disponível em: <<http://bmjopen.bmj.com/>>. Acesso em: 27 jul. 2019.

YAZDANY, Jinoos; DALL'ERA, Maria. Definition and Classification of Lupus and Lupus-Related Disorders. *Dubois' Lupus Erythematosus and Related Syndromes*. 9. ed. [S.l.]: Elsevier, 2019. p. 15–22.

ANEXOS

**ANEXO A – CRITÉRIOS DE CLASSIFICAÇÃO DO LÚPUS ERITEMATOSO
SISTÊMICO DE 1982 REVISADOS EM 1997 DO COLÉGIO AMERICANO DE
REUMATOLOGIA**



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO AMAZONAS
HOSPITAL UNIVERSITÁRIO GETÚLIO VARGAS**



**ANEXO A – CRITÉRIOS DE CLASSIFICAÇÃO DO LÚPUS ERITEMATOSO
SISTÊMICO DE 1982 REVISADOS EM 1997 DO COLÉGIO AMERICANO DE
REUMATOLOGIA**

Tabela A.1. Critérios de Classificação do Lúpus Eritematoso Sistêmico de 1982 revisados em 1997 do Colégio americano de Reumatologia

Critério	Definição
Rash/Eritema malar	Eritema fixo, plano ou elevado, sobre as eminências malares, tendendo a poupar os sulcos nasolabiais.
Rash/Eritema discóide	Lesão eritematosa, infiltrada, com escamas ceratóticas aderidas e tampões foliculares, que evolui com cicatriz atrófica e discromia.
Fotossensibilidade	Exantema cutâneo, como reação não usual à exposição à luz solar, de acordo com a história do paciente ou observado pelo médico.
Úlceras orais/nasais	Úlceras orais ou nasofaríngeas, usualmente indolores, observadas pelo médico.
Artrite	Artrite não-erosiva envolvendo duas ou mais articulações periféricas, caracterizadas por dor e edema ou derrame articular.
Serosite	Pleurite (caracterizada por história convincente de dor pleurítica, atrito auscultado pelo médico ou evidência de derrame pleural) ou pericardite (documentado por eletrocardiograma, atrito ou evidência de derrame pericárdico).
Comprometimento renal	Proteinúria persistente ($> 0,5$ g/dia ou 3+) ou cilindrúria anormal (hemáticos, granulosos ou mistos).
Alterações neurológicas	Convulsão (na ausência de outra causa) ou psicose (na ausência de outra causa).
Alterações hematológicas	Anemia hemolítica ou leucopenia (menor que $4.000/\text{mm}^3$ em duas ou mais ocasiões) ou linfopenia (menor que $1.500/\text{mm}^3$ em duas ou mais ocasiões) ou plaquetopenia (menor que $100.000/\text{mm}^3$ na ausência de outra causa).
Alterações imunológicas	Anticorpo anti-DNA dupla hélice ou anti-Sm ou presença de anticorpo antifosfolípide com base em: a) níveis anormais de IgG ou IgM antiocardiopina; b) teste positivo para anticoagulante lúpico; ou c) teste falso-positivo para sífilis, por, no mínimo, seis meses.
Anticorpos antinucleares	Título anormal de anticorpo antinuclear por imunofluorescência indireta ou método equivalente, em qualquer época, e na ausência de drogas conhecidas por estarem associadas à síndrome do lúpus induzido por drogas.

Fonte: Adaptado de Borba et al., 2008

ANEXO B – SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS ACTIVITY INDEX



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO AMAZONAS
HOSPITAL UNIVERSITÁRIO GETÚLIO VARGAS**



ANEXO B – SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS ACTIVITY INDEX (SLEDAI)

Tabela B.1. Systemic Lupus Erythematosus Activity Index

Variável	Pontuação
Febre ($> 38^{\circ}\text{C}$, após a exclusão de causas infecciosas)	1
Leucopenia (< 3.000)	1
Trombocitopenia (< 100.000)	1
Rash	2
Alopecia	2
Úlcera oral	2
Pleurisia (dor torácica por atrito, derrame ou espessamento pleural)	2
Pericardite	2
Miosite	4
Artrite em mais de duas articulações ou artralgia com sinais de inflamação	4
$\downarrow$ C3 ou $\downarrow$ C4	2
$\uparrow$ Anti-dsDNA	2
Cilindrúria (granuloso ou hemático)	4
Hematúria (> 5 hemácias por campo)	4
Leucocitúria (> 5 leucócitos por campo)	4
Proteinúria ($> 0,5\text{g}/24\text{h}$)	4
Vasculite	8
Disfunção de nervo craniano	8
Cefaleia lúpica	8
Síndrome orgânica cerebral	8
Psicose	8
Acidente vascular encefálico	8
Convulsão	8
Distúrbios visuais	8

Fonte: Adaptado de Gladman; Ibañez; Urowltz, 2002

ANEXO C – FLUXOGRAMA DAS ETAPAS DESENVOLVIDAS NO PROJETO

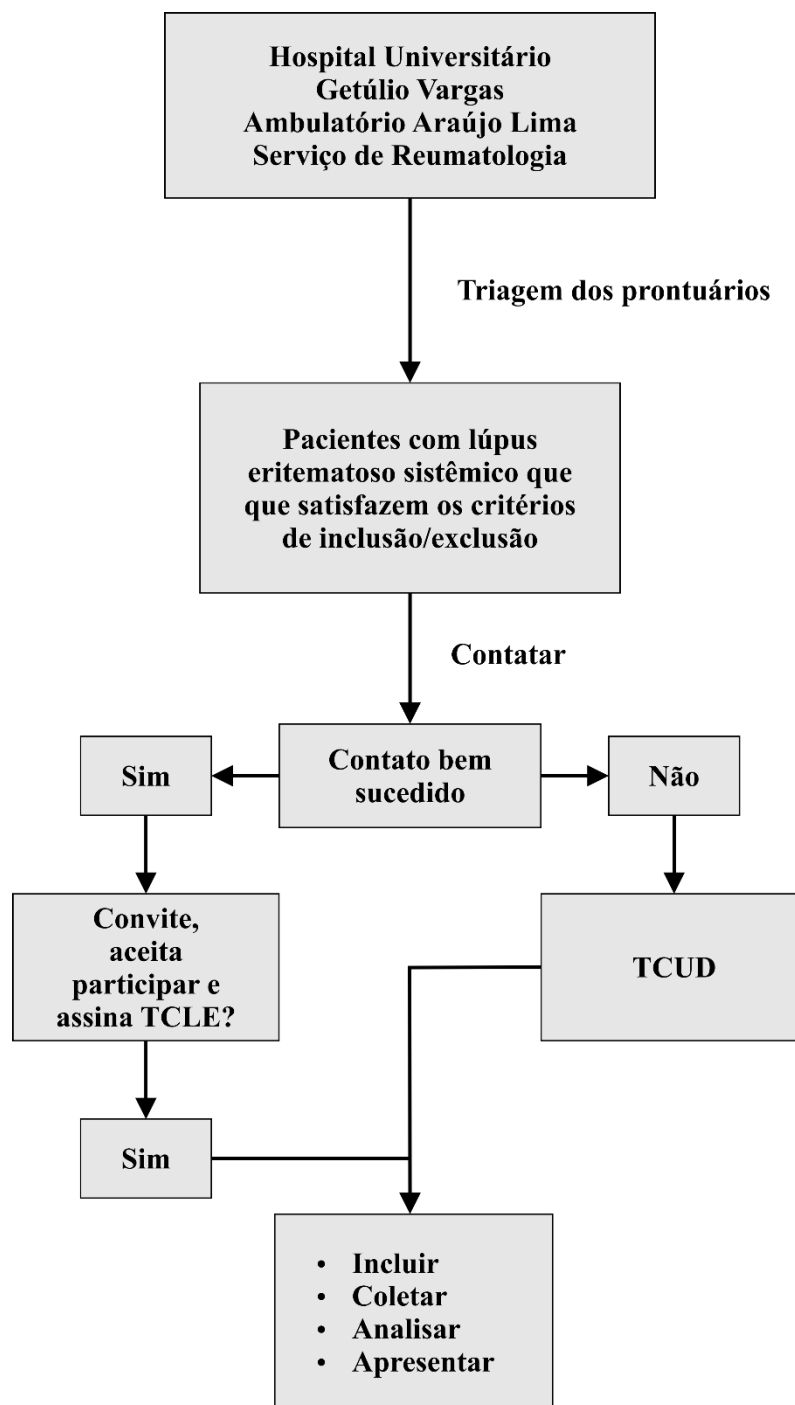


**UNIVERSIDADE FEDERAL DO AMAZONAS
HOSPITAL UNIVERSITÁRIO GETÚLIO VARGAS**



ANEXO C – FLUXOGRAMA DAS ETAPAS DESENVOLVIDAS NO ESTUDO

Figura C.1. Fluxograma das etapas desenvolvidas no estudo



Fonte: Elaborado pelo autor.

ANEXO D – CÁLCULO DO N AMOSTRAL



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO AMAZONAS
HOSPITAL UNIVERSITÁRIO GETÚLIO VARGAS**



ANEXO D – CÁLCULO DO N AMOSTRAL

Tabela D.1. Cálculo do N amostral baseado no estudo de Clowse (2007)

Nível de significância bilateral(1-alpha)	95
Poder (1-beta,% probabilidade de detecção)	80
Razão de tamanho da amostra, Expostos/Não Expostos	3,7
Porcentagem de Não Expostos positivos	44
Porcentagem de Expostos positivos	89
Odds Ratio	10
Razão de risco/prevalência	2
Diferença de risco/prevalência	45
Tamanho da amostra – Expostos	14
Tamanho da amostra – Não expostos	49
Tamanho total da amostra	63
Tamanho total da amostra + 20%	76

Fonte: <https://www.openepi.com/SampleSize/SSCohort.htm>

ANEXO E – TERMO DE CONFIDENCIALIDADE NO USO DO BANCO DE DADOS



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO AMAZONAS
HOSPITAL UNIVERSITÁRIO GETÚLIO VARGAS**



ANEXO E – TERMO DE CONFIDENCIALIDADE NO USO DO BANCO DE DADOS

Nós, pesquisadores abaixo relacionados envolvidos no projeto de pesquisa “Lúpus eritematoso sistêmico e fatores de risco para eventos adversos na gestação: uma coorte retrospectiva no estado do Amazonas”, assinaremos este termo de confidencialidade no uso do banco de dados (TCUD) para a salvaguarda dos direitos dos participantes de pesquisa devido à impossibilidade de obtenção do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido de todos os participantes do estudo. As informações necessárias ao estudo estão contidas nos prontuários das pacientes que estão localizados nos arquivos do Ambulatório Araújo Lima do Hospital Universitário Getúlio Vargas da Universidade Federal do Amazonas (UFAM), e se referem aos dados clínicos alusivos à doença em seguimento, no caso o lúpus eritematoso sistêmico, e aos dados antropométricos, registrados no momento do nascimento da criança, presentes nos prontuários.

Nos comprometemos em manter a confidencialidade sobre os dados coletados, inclusive com codificação de qualquer dado que possa identificar o paciente no banco de dados, como estabelecido na Resolução CNS 466/2012 e suas complementares, e ao publicar os resultados da pesquisa, manteremos o anonimato das pessoas cujos dados foram pesquisados.

Declaramos, ainda, estar cientes de que é nossa responsabilidade a integridade das informações e a privacidade dos participantes da pesquisa. Também nos comprometemos que os dados coletados não serão repassados a pessoas não envolvidas na equipe da pesquisa abaixo relacionada.

Estamos cientes do direito do participante da pesquisa a solicitar indenização por dano causado pela pesquisa (por exemplo a perda do anonimato) nos termos da Resolução CNS nº. 466, de 2012, itens IV.3 e V.7; e Código Civil, Lei 10.406, de 2002, artigos 927 a 954, Capítulos I, "Da Obrigação de Indenizar", e II, "Da Indenização", Título IX, "Da Responsabilidade Civil").

Nos comprometemos, ainda, com a guarda, cuidado e utilização das informações apenas para cumprimento dos objetivos previstos na pesquisa citada acima aqui, e que somente serão coletados após a sua aprovação do protocolo de pesquisa no Sistema CEP/CONEP.

Manaus, AM, ____ de _____ de _____

Pesquisador	CPF	Assinatura
Sérgio Henrique Oliveira dos Santos	862.169.292-91	

Identificador do registro no banco de dados: _____

ANEXO F – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO AMAZONAS
HOSPITAL UNIVERSITÁRIO GETÚLIO VARGAS**



ANEXO F – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

A Sra. está sendo convidada a participar do projeto de pesquisa “Lúpus eritematoso sistêmico e fatores de risco para eventos adversos na gestação: uma coorte retrospectiva no estado do Amazonas”, que tem como pesquisadores responsáveis Juliana Bühring e Sérgio Henrique Oliveira dos Santos. O objetivo do projeto é avaliar o impacto da atividade do lúpus sobre os desfechos fetais, perinatais e maternos da gestação.

A Sra. tem de plena liberdade de recusar-se a participar ou retirar seu consentimento, em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma para o tratamento que recebe neste serviço de Reumatologia do Ambulatório Araújo Lima da Universidade Federal do Amazonas.

Caso aceite, sua participação consiste em autorizar a coleta de dados necessários para o estudo através da revisão do seu prontuário. Seu nome, assim como todos os dados fornecidos serão mantidos em absoluto sigilo. Solicitamos também a sua permissão para divulgação da pesquisa em eventos e periódicos científicos nacionais e internacionais.

Toda pesquisa com seres humanos envolve riscos aos participantes. Nesta pesquisa um dos riscos para a Sra. será a exposição de sua identidade com perda do anonimato, mas para reduzir este risco seu nome não será registrado no formulário de coleta, e o número do prontuário será codificado por meio de aplicativo, os dados coletados serão protegidos por senha que somente os pesquisadores terão acesso; outro risco será o de consternação e/ou constrangimento por lembranças negativas relacionadas ao seu passado gestacional, neste caso, a abordagem será feita em ambiente tranquilo e reservado de forma que a Sra. se sinta acolhida; um terceiro risco envolve a permanência por tempo maior que o habitual no ambulatório Araújo Lima devido a necessidade de esclarecimento sobre a pesquisa. Caso ocorra, à Sra. poderá optar pela participação no projeto em um outro momento.

Participante: _____

Identificador do registro no banco de dados: _____

Pesquisador: _____



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO AMAZONAS
HOSPITAL UNIVERSITÁRIO GETÚLIO VARGAS**



ANEXO F – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Também são esperados os seguintes benefícios com esta pesquisa: Os resultados da pesquisa poderão proporcionar a adoção de medidas que venham a melhorar os resultados maternos, fetais e perinatais de gestações futuras através da identificação precoce de fatores de risco bem como adoção de medidas que possam minimizá-los. Se julgar necessário, a Sra. dispõe de tempo para que possa refletir sobre sua participação, consultando, se necessário, seus familiares e/ou outras pessoas que possam ajudá-la na tomada da decisão livre e esclarecida.

Também estão assegurados a Sra. o direito a pedir indenizações e a cobertura material para reparação a dano causado pela pesquisa ao participante da pesquisa.

Asseguramos a Sra. o direito de assistência integral gratuita devido a danos diretos/indiretos e imediatos/tardios decorrentes da participação no estudo ao participante, pelo tempo que for necessário.

Garantimos a Sra. a manutenção do sigilo e da privacidade de sua participação e de seus dados durante todas as fases da pesquisa e posteriormente na divulgação científica.

A Sra. pode entrar em contato com os pesquisadores responsáveis Juliana Bühring e Sérgio Henrique Oliveira dos Santos a qualquer tempo para informação adicional no endereço Rua Afonso Pena, número 691, Centro, Manaus Amazonas, CEP: 69020-160.

A Sra. também pode entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos do Hospital Universitário Getúlio Vargas (CEP/HUGV) e com a Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP), quando pertinente. O CEP/HUGV fica localizado na Rua Tomás de Vila Nova, nº 4, Praça 14 de Janeiro nº 04, Manaus, Amazonas, Fone: (92) 3305-4707.

Participante: _____

Identificador do registro no banco de dados: _____

Pesquisador: _____



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO AMAZONAS
HOSPITAL UNIVERSITÁRIO GETÚLIO VARGAS**



ANEXO F – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Este documento (TCLE) será elaborado em duas vias, que serão rubricadas em todas as suas páginas, exceto a com as assinaturas, e assinadas ao seu término pela Sra., ou por seu representante legal, e pelo pesquisador responsável, ficando uma via com cada um.

CONSENTIMENTO PÓS-INFORMAÇÃO

Li e concordo em participar da pesquisa.

Manaus, AM, _____ de _____ de _____

Assinatura do Participante



Impressão
dactiloscópica

Assinatura do Pesquisador Responsável

Participante: _____

Identificador do registro no banco de dados: _____

Pesquisador: _____

ANEXO G – INSTRUMENTO PARA COLETA DE DADOS



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO AMAZONAS
HOSPITAL UNIVERSITÁRIO GETÚLIO VARGAS**



ANEXO G – INSTRUMENTO PARA COLETA DE DADOS

INSTRUMENTO PARA COLETA DE DADOS

IDENTIFICAÇÃO			
Identificador do registro no banco de dados:			
Ano do diagnóstico		Ano da gestação:	
Idade gestacional na primeira consulta da gestação			
CRITÉRIOS ACR 1982 revisados em 1997			
☐	Fotossensibilidade	☐	Artrite
☐	Rash malar	☐	Serosite
☐	Rash discóide	☐	FAN
☐	Úlcera oral/nasal;	☐	Alterações imunológicas
☐		☐	Comprometimento renal
☐		☐	Alterações neurológicas
☐		☐	Alterações hematológicas
☐		☐	Alterações imunológicas
AUTOANTICORPOS			
☐	FAN 1: _____	☐	Anti-SSB
☐	Anti-dsDNA	☐	Anti-P
☐	Anti-SM	☐	Anticoagulante lúpico
☐	Anti-SSA	☐	Anti-cardiolipina
☐		☐	Anti-β2 Glicoproteína1
☐		☐	Fator reumatoide
☐		☐	Anti-RNP
HISTÓRIA PATOLÓGICA			
☐	SAF	☐	Diabetes
☐	Doença renal crônica	☐	Osteonecrose asséptica
☐	HAS	☐	Evento tromboembólico prévio
☐	Dislipidemia		



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO AMAZONAS
HOSPITAL UNIVERSITÁRIO GETÚLIO VARGAS**



ANEXO G – INSTRUMENTO PARA COLETA DE DADOS

INSTRUMENTO PARA COLETA DE DADOS – CONTINUAÇÃO

FICHA DE AVALIAÇÃO PARA OS TEMPOS 6MB, C0, L0, 6MA e 12MA					
Tempo: () 6MB; () C0; () L0; () 6MA; () 12MA					
Data:		Pressão arterial	_____ x _____		
SLEDAI: _____					
Apresentou atividade cutânea?		() Sim; () Não; () Faltante			
Apresentou atividade hematológica?		() Sim; () Não; () Faltante			
Apresentou atividade neurológica?		() Sim; () Não; () Faltante			
Apresentou atividade renal?		() Sim; () Não; () Faltante			
Apresentou atividade em serosas?		() Sim; () Não; () Faltante			
Apresentou atividade articular?		() Sim; () Não; () Faltante			
MEDICAÇÕES					
()	Prednisona: _____	()	Metotrexate		
()	Azatioprina	()	Inibidores da EC		
()	Micofenolato	()	Bloqueadores do receptor de angiotensina 2		
()	Ciclofosfamida	()	Bloqueadores dos canais de cálcio		
()	Varfarina	()	AAS		
()	Hidroclorotiazida	()	Heparina não fracionada		
()	Hidroxicloroquina	()	Heparina de baixo peso molecular		
()	Cloroquina	()	Metildopa		
DADOS LABORATORIAIS					
Hemoglobina		Leucócitos		Plaquetas	
Linfócitos		Neutrófilos		Uréia	
Creatinina		Proteinúria de 24h		AST	
ALT		C3		C4	
HDL/LDL		Triglicerídios		Colesterol	
Leucocitúria		Hematúria		Cilindrúria	
Anti-DNA		Glicemia			
DESFECHOS					
Término da gestação: () Natimorto; () Aborto espontâneo; () Nascido vivo					
Tempo de gestação		Sexo: () M; () F; () Faltante			
Peso ao nascer: _____; () Faltante		Comprimento: _____; () Faltante			
Circunferência cefálica: _____; () Faltante					
Pré-eclâmpsia: () Sim; () Não; () Faltante					

**ANEXO H – CÁLCULO DO VIF DAS CARACTERÍSTICAS ASSOCIADAS A
EVENTOS MATERNOS ADVERSOS**



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO AMAZONAS
HOSPITAL UNIVERSITÁRIO GETÚLIO VARGAS**



**ANEXO H – CÁLCULO DO VIF DAS CARACTERÍSTICAS ASSOCIADAS
EVENTOS MATERNOS ADVERSOS**

Tabela H.1. Verificação da presença de multicolinearidade nas variáveis que apresentaram associação com eventos maternos adversos a um nível de significância de 0,25

Característica	VIF inicial	VIF final
Critério do ACR		
Envolvimento renal	2,516	2,306
Úlcera oral	1,111	1,092
Alterações imunológicas	1,397	1,394
Alterações hematológicas	1,257	1,180
Perfil de autoanticorpos		
Anticardiolipina	1,474	1,431
Comorbidades pregressas		
Hipertensão arterial sistêmica	2,184	1,933
Dislipidemia	1,426	1,296
Doenças renal crônica	2,528	2,458
Medicamentos em uso antes da gravidez		
Bloqueador receptor angiotensina 2	1,872	1,705
Hidroxicloroquina	1,182	1,141
Varfarina	1,126	1,124
Azatioprina	1,317	1,222
Inibidor da enzima conversora da angiotensina [§]	1,554	Removido
Betabloqueador [§]	1,281	Removido
Atividade de doença antes da gravidez		
Atividade renal	7,026	Removido
Atividade articular	2,973	Removido
Atividade SLEDAI (categórica)	7,287	Removido
SLEDAI (contínua)	4,280	1,349

[§]Foram removidas do modelo por apresentarem células com valor igual a zero na tabela de contingência.

Fonte: Elaborado pelo autor

**ANEXO I – CÁLCULO DO VIF DAS CARACTERÍSTICAS ASSOCIADAS A
EVENTOS FETAIS E PERINATAIS ADVERSOS**



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO AMAZONAS
HOSPITAL UNIVERSITÁRIO GETÚLIO VARGAS**



**ANEXO I – CÁLCULO DO VIF DAS CARACTERÍSTICAS ASSOCIADAS A
EVENTOS FETAIS E PERINATAIS ADVERSOS**

Tabela I.1. Verificação da presença de multicolinearidade nas variáveis que apresentaram associação com eventos fetais e perinatais adversos a um nível de significância de 0,25

Característica	VIF inicial	VIF final
Critério do ACR/Autoanticorpos		
Envolvimento renal	5,127	1,780
Anti-DNA dupla hélice	1,587	1,076
Anti-SM	1,771	1,113
Comorbidades pregressas		
Hipertensão arterial sistêmica	4,179	2,164
Dislipidemia	2,783	1,609
Doença renal crônica	4,216	Removido
Complicações gestacionais		
Pré-eclâmpsia	2,158	1,505
Hipertensão durante a gestação	2,850	1,527
Medicamentos em uso antes da gravidez		
Hidroxicloroquina	2,798	Removido
Bloqueador receptor angiotensina 2	9,440	Removido
Inibidor da enzima conversora da angiotensina	6,502	Removido
Bloqueador de canal de cálcio	8,393	Removido
Ácido acetil salicílico [§]	2,303	Removido
Atividade de doença antes da gravidez		
Atividade SLEDAI (categórica)	10,259	Removido
Atividade renal	7,946	Removido
Atividade cutânea [@]	2,327	Removido
Atividade articular	3,270	Removido
SLEDAI (contínua)	6,198	Removido
Medicamentos em uso durante a gravidez		
Prednisona	1,379	1,128
Azatioprina	2,176	1,486
Micofenolato	2,700	1,221
Metildopa	3,706	2,179
AAS	2,389	1,267
Hidroxicloroquina	2,951	Removido
Uso de antimalárico antes e durante a gestação	2,202	1,233
Bloqueador de canal de cálcio	7,474	Removido
Betabloqueador	2,017	Removido
Bloqueador receptor angiotensina 2	11,145	Removido
Inibidor da enzima conversora da angiotensina	4,639	Removido
Atividade de doença durante a gravidez		
Atividade SLEDAI (categórica)	5,357	Removido
Atividade renal	5,432	Removido
Atividade cutânea [@]	1,702	Removido
Atividade articular	3,107	Removido
Atividade hematológica [@]	1,664	Removido
SLEDAI (contínua)	6,466	1,536

[§]Removido arbitrariamente por intervalo de confiança largo.

[@]Removido por aumento do VIF após remoção das outras variáveis.

Fonte: Elaborado pelo autor

