

IMPORTÂNCIA DO DIAGNÓSTICO PRECOCE EM PACIENTES PORTADORAS DE LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO NO PROCESSO DE FERTILIDADE

IMPORTANCE OF EARLY DIAGNOSIS IN PATIENTS WITH SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS IN THE FERTILITY PROCESS

¹SOUZA, Anne Caroline Vasconcelos de; ²GERIBOLA, Felipe Leme

^{1e2}Departamento de Biomedicina – Centro Universitário das Faculdades Integradas de Ourinhos- Unifio/FEMM

RESUMO

Os nematoides de galha (*Meloidogyne* spp.) estão entre as principais pragas do cafeeiro no Brasil. Este estudo aborda a relevância do diagnóstico precoce do Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) em mulheres em idade reprodutiva, destacando suas implicações para a fertilidade e gestação. Trata-se de uma doença autoimune crônica de caráter inflamatório, caracterizada pela produção de autoanticorpos e manifestações clínicas complexas que comprometem múltiplos órgãos. No Brasil, estima-se incidência de 8,7 casos a cada 100.000 pessoas. A fisiopatologia envolve fatores genéticos e ambientais que desregulam o sistema imunológico, ocasionando síntese elevada de autoanticorpos, formação de imunocomplexos e consequentes danos teciduais. Verificou-se que, embora o LES não reduza diretamente a fertilidade, compromete significativamente a gestação, considerada de alto risco devido às complicações maternas e fetais. O diagnóstico precoce demonstrou-se crucial por viabilizar tratamento oportuno, minimizando danos irreversíveis ao sistema reprodutivo feminino e melhorando prognósticos gestacionais. Conclui-se que a abordagem multidisciplinar e o diagnóstico em fases iniciais são determinantes para preservar a fertilidade e promover gestações seguras em mulheres com LES, promovendo uma melhor qualidade de vida e resultados gestacionais mais favoráveis.

Palavras-chave: lúpus eritematoso sistêmico; fertilidade; diagnóstico precoce; saúde reprodutiva; gestação.

ABSTRACT

This study addresses the importance of early diagnosis of Systemic Lupus Erythematosus (SLE) in women of reproductive age, highlighting its implications for fertility and pregnancy. SLE is a chronic inflammatory autoimmune disease characterized by the production of autoantibodies and complex clinical manifestations that affect multiple organs. In Brazil, there is an estimated incidence of 8.7 cases per 100,000 people. The pathophysiology involves genetic and environmental factors that deregulate the immune system, causing high autoantibody synthesis, the formation of immune complexes and consequent tissue damage. Although SLE does not directly reduce fertility, it significantly compromises pregnancy, which is considered high risk due to maternal and fetal complications. Early diagnosis has proved crucial in enabling timely treatment, minimizing irreversible damage to the female reproductive system and improving pregnancy prognosis. We conclude that a multidisciplinary approach and early diagnosis are crucial to preserving fertility and promoting safe pregnancies in women with SLE, leading to a better quality of life and more favorable gestational outcomes.

Keywords: systemic lupus erythematosus; fertility; early diagnosis; reproductive health; pregnancy.

INTRODUÇÃO

O Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) é uma patologia de caráter inflamatório crônico e de origem autoimune, que se caracteriza por variadas etiopatogenia, com manifestações clínicas e laboratoriais complexas e prognósticos que podem ser amplamente diferenciados. O diagnóstico do LES é estabelecido com base em um

conjunto de critérios clínicos e laboratoriais que se manifestam ao longo do tempo, especialmente nas fases iniciais da doença, devido ao seu amplo diagnóstico diferencial. (Sociedade Brasileira de Reumatologia, 2017).

De acordo com o Ministério da Saúde Pública (2022), o LES afeta predominantemente as mulheres, sendo 9 a 10 vezes mais frequentes em mulheres de etária reprodutiva, mas por ser uma doença autoimune crônica, pode afetar indivíduos de qualquer idade, raça ou sexo. No Brasil, estima-se que há cerca de 8,7 casos novos de Lúpus Eritematoso Sistêmico a cada 100.000 pessoas, no entanto, destaca-se que as mulheres têm um risco significativamente maior de desenvolver a doença, em especial entre os 20 e 45 anos. (Sociedade Brasileira de Reumatologia, 2019).

A atuação da doença é caracterizada frequentemente em mulheres jovens, no auge da sua capacidade reprodutiva. Contudo, o espectro clínico do LES é vasto e abrange uma diversidade de indícios, o que confere à doença um caráter inesperado e com uma gama de manifestações que variam de paciente para paciente. Sua etiologia, é amplamente definida por condição multifatorial com um componente genético, todavia, são necessários outros fatores, como os ambientais, hormonais e imunológicos para a doença se manifestar. (Resnik *et al.*, 2018).

O diagnóstico precoce do LES é crucial para o controle e direcionamento eficaz da doença, visto que, quando identificada e tratada em estágios iniciais, é possível evitar, ou minimizar, danos irreversíveis aos órgãos e sistemas afetados, proporcionando uma melhor qualidade de vida a paciente e aumentando as chances de preservação da fertilidade. (Ocampo-Ramirez SM *et al.*, 2019). Porém, o diagnóstico de LES pode ser difícil devido à sua vasta variedade de sintomas, que podem se confundir com outras doenças autoimunes ou até mesmo infecciosas. Entre os sintomas mais comuns, ocorre a perda de peso, fadiga, febre, náusea, cefaléia, depressão, vômito, artralgias e mialgias, comprometimento de rins, articulações e pele (Costa *et al.*, 2014).

Além do mais, o diagnóstico de LES em mulheres em idade reprodutiva é ainda mais complexo, visto que muitos dos sintomas iniciais podem ser concedidos devido a alterações hormonais, como ocorre em períodos menstruais ou gestacionais, com isso, atraso no diagnóstico pode acarretar em um tratamento inadequado e incerto, podendo piorar quadro clínico da paciente e agrava as complicações reprodutivas. (Hernández *et al.*, 2024).

A identificação precoce do LES depende da combinação de informações detalhadas do paciente, avaliando a clínica e exames laboratoriais em conjunto, por isso, torna-se fundamental que os profissionais da área da saúde estejam sempre atentos aos sinais e sintomas dessa doença nas mulheres jovens, especialmente nas que relatam dificuldades reprodutivas, desempenhando um papel fundamental na preservação da fertilidade e na promoção de uma gestação saudável.

O objetivo do presente trabalho foi analisar a importância do diagnóstico precoce do Lúpus Eritematoso Sistêmico em mulheres em idade reprodutiva, com ênfase no diagnóstico para o processo de fertilidade e a saúde reprodutiva, abordando a relação entre a identificação precoce do LES e a melhoria para o sucesso reprodutivo, e exames que possam auxiliar na garantia da saúde da mulher afetada e qualidade de vida do bebê.

O estudo visa, explorar os desafios enfrentados pelas pacientes com LES em idade fértil e a importância de uma abordagem multidisciplinar no manejo do lúpus para promover a qualidade de vida e a preservação da fertilidade, abordando a importância dos biomarcadores moleculares para detecção da LES.

METODOLOGIA

O presente estudo foi realizado por meio de uma revisão bibliográfica analítica. A busca foi realizada nos bancos de dados: Scientific Electronic Library Online (SCIELO), PubMed (National Library of Medicine), Google Acadêmico, Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (Lilacs) e Sociedade Brasileira de Reumatologia, com a aplicação de descritores combinados que abrangem temas centrais do estudo, como: lúpus eritematoso sistêmico (systemic lupus erythematosus), biomarcadores (biomarkers), fertilidade (fertility), diagnóstico precoce (early diagnosis).

A seleção dos artigos e livros que fundamentam este trabalho foi atentamente e cuidadosamente realizada, a partir de uma análise detalhada de 48 publicações relevantes, em português quanto em inglês, e com datas de publicação no período compreendido entre 2010 a 2024.

DESENVOLVIMENTO

O Lúpus Eritematoso Sistêmico, conhecido como LES, é uma doença autoimune crônica, na qual ocorre uma produção de autoanticorpos, afetando amplamente os órgãos, fazendo que ocorra uma vasta diversidade de manifestações clínicas, cometendo danos significativamente ao longo do tempo, qualidade de vida e função dos órgãos do paciente, bem como articulações, pele, membranas e células sanguíneas. (Aringer *et al.*, 2024).

A fisiopatologia do LES envolve uma série de fatores, incluindo genéticos e ambientais; nas quais levam a desregulação do sistema imune, incluindo em uma depuração comprometida de ácidos nucleicos, aumento da resposta ao interferon tipo I, tolerância desregulada de células B, causando um aumento na síntese de autoanticorpos, formação e deposição de imunocomplexos, resultando em inflamações e danos teciduais nos pacientes atingidos pela doença. (Nandakumar *et al.*, 2022).

Embora a síndrome afete homens e mulheres de todas as faixas etárias, sua prevalência são em mulheres jovens em idade reprodutiva, e sua apresentação se correlaciona com as alterações nos níveis de estrogênio e progesterona, visto que, estes hormônios estão envolvidos no desenvolvimento das respostas imunes, quando desreguladas, contribuem para a progressão de doenças autoimunes. (Kim *et al.*, 2022). No Brasil, há estimativa que existem cerca de 65.000 pessoas portadoras da doença, tendo a maior prevalência em mulheres, conforme a Sociedade Brasileira de Reumatologia. (2017).

No Lúpus Eritematoso Sistêmico, a transferência placentária de autoanticorpos específicos pode causar doenças fetais e neonatais, e o cuidado durante a gestação, contribuem para a redução de complicações maternas e perinatais. As gestações em mulheres portadoras da doença são consideradas de alto risco, devido a altas taxas de complicações, e apesar do LES não ser um fator direto para a redução da fertilidade, ele pode complicar a gravidez, afetando tanto a saúde materna quanto a saúde fetal. (Tan *et al.*, 2022)

O risco de complicações durante a gravidez fica expressamente maior quando há caso de anticorpos antifosfolípídeos positivos, na qual se trata de uma condição que aumenta o risco de trombose; e nefrite lúpica, cuja se refere à inflamação nos rins causada pela LES. (Merz *et al.*, 2022)

Mulheres grávidas portadoras de LES enfrentam um risco de aumento de complicações durante a gestação, incluindo complicações maternas e fetais-neonatais,

tornando essencial a compreensão das alterações fisiopatológicas e imunológicas associadas à doença, bem como a necessidade da prevenção e diagnóstico precoce, contribuindo com o sucesso das gestações. (Petri, 2019)

Isso ocorre devido a complicações associadas à doença, que afetam diretamente a evolução da gravidez e desenvolvimento de complicações, como crises de lúpus, lesão renal, pré-eclâmpsia, hipertensão e tromboembolismo venoso. Além disso, os fetos podem enfrentar riscos significativos, como aborto espontâneo, parto prematuro, retardo do crescimento intrauterino, anemias, neutropenias, trombocitopenia, lesões bloqueio cardíaco congênito e lúpus neonatal. (Vanoni *et al.*, 2017)

O Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) pode acometer órgãos e sistemas como rins, pele, articulações e coração (Freire; Souto; Ciconelli, 2011). Suas manifestações clínicas são variadas, o que torna o diagnóstico precoce seja de grande importância para o controle da doença. Quando identificado precocemente permite a rapidez no início do tratamento, providenciando a diminuição das complicações e melhorando a qualidade de vida dos pacientes. O tratamento apropriado, realizado de forma precoce, pode precaver danos irreversíveis (Matos *et al.*, 2024).

Identificar o LES em estágios iniciais é fundamental, pois possibilita a escolha rápida do tratamento adequado, a identificação precoce da doença favorece o controle dos sintomas e melhora consideravelmente a qualidade de vida dos pacientes, reduzindo o impacto físico, emocional e social provocado pelo avanço da doença (Filho *et al.*, 2024).

A identificação do Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) é uma tarefa complicada, que combina resultados clínicos específicos com exames laboratoriais específicos. Isso ocorre devido à ampla variação das expressões da doença e à natureza multifatorial de seus processos fisiopatológicos (Freire *et al.*, 2011; Galindo; Veiga, 2010).

Um dos testes mais comuns, e primeiro que é solicitado quando suspeito da doença, é a medição do Fator Antinuclear (FAN), visto como um dos principais indicadores sorológicos para o LES. Este teste tem alta sensibilidade, porém não é específico, uma vez que pode ser alterado em outras condições autoimunes. Para isso, é solicitado exames complementares, sendo eles a detecção de autoanticorpos específicos, como anti-dsDNA e anti-Sm, que são mais específicos para o LES do que o FAN.

De acordo com a Sociedade Brasileira de Reumatologia (SBR, 2021), o diagnóstico final do LES é fundamentado na combinação de informações clínicas e laboratoriais, seguindo os padrões internacionais estabelecidos. A classificação atual do SLICC (Systemic Lupus International Collaborative Clinics), de 2012, sugere a existência de ao menos quatro critérios, incluindo pelo menos um clínico e um imunológico, para a confirmação do diagnóstico (SBR, 2021).

Tabela 1 - Critérios Clínicos

Critério	Descrição
1. Lúpus cutâneo agudo	Eritema malar lúpica.
2. Lúpus cutâneo crônico	Inclui erupções cutânea discoide clássicas, como eritemas que podem ser vermelhas, escamosas e elevadas, que normalmente se manifestam acima do pescoço, como couro cabeludo, orelha e rosto.
3. Úlceras orais	Lesões em palato duro ou mole, mucosa oral ou nasal.
4. Alopecia não cicatricial	Afinamento difuso ou fragilidade capilar com quebra visíveis nos fios capilares.
5. Sinovite	Inflamação envolvendo duas ou mais articulações, sendo caracterizada por inchado ou derrame.
6. Serosite	Pleurite ou pericardite clinicamente evidente, por mais de 1 dia.
7. Renal	Proteinúria/creatinina na urina, sendo seu resultado maior que 500 mg, ou presença de cilindros de hemácias na urina.
8. Neurológico	Convulsões, psicose, mielite, neuropatia periférica ou craniana, ou estado de confusão mental aguda.
9. Anemia hemolítica	Condição na qual ocorre o rompimento das hemácias mais rapidamente que o corpo consegue substituí-las, resultando na diminuição das hemácias.
10. Leucopenia	< 4000/mm ³ pelo menos uma vez, na ausência de outras causas como medicamento e infecções.
11. Trombocitopenia	< 100.000/mm ³ pelo menos um vez, na ausência de outras causas, como ação de medicamentos e hipertensão.

Fonte: Petri *et al.*, 2012.

Tabela 2 - Critérios Imunológicos

Critério	Descrição
1. FAN (anticorpo antinuclear)	Título acima do valor de referência laboratorial.
2. Anti-dsDNA	Acima da referência laboratorial ou, se por ELISA, pelo menos duas vezes acima.
3. Anti-Sm	Presença de anticorpo anti-Smith detectado por método validado.
4. Anticorpos antifosfolipídicos	Presença de anticoagulante lúpico, anticardiolipina IgA/IgG/IgM ou anti- β 2-glicoproteína I IgA/IgG/IgM.
5. Baixo complemento	Níveis baixos de C3, C4 ou CH50.
6. Teste de Coombs direto positivo	Na ausência de anemia hemolítica evidente.

Fonte: PETRI *et al.*, 2012.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O presente trabalho teve como objetivo abordar como o Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES), uma doença autoimune crônica, pode afetar predominantemente mulheres em idade reprodutiva, enfatizando suas implicações na saúde feminina, impactos relacionados à fertilidade, e suas manifestações clínicas que podem comprometer múltiplos órgãos e sistemas.

O diagnóstico precoce é essencial no manejo do LES, pois é fundamental para prognóstico da doença, e a identificação em suas fases iniciais minimiza os danos permanentes aos órgãos e sistemas afetados, particularmente os rins, coração e o sistema reprodutivo feminino, pois quando identificadas e tratadas precocemente, antes do comprometimento ovariano e uterino, permitem preservar a capacidade do aparelho reprodutivo das mulheres, em especial, as jovens, além de implementar os tratamentos adequados antes que manifestações graves se estabeleçam.

Os exames laboratoriais são fundamentais no processo diagnóstico, com destaque para o Fator Antinuclear (FAN) como principal indicador sorológico. A detecção de autoanticorpos específicos, como anti-dsDNA e anti-Sm, oferece maior especificidade para o diagnóstico do LES, sendo o anti-dsDNA particularmente útil no

monitoramento da atividade da doença e no acompanhamento clínico de condições como a nefrite lúpica.

Conclui-se que o manejo adequado do LES requer uma abordagem multidisciplinar, visando não apenas o controle da doença, mas também a promoção da saúde reprodutiva e melhoria da qualidade de vida das pacientes. Ressalta-se que o diagnóstico precoce constitui um elemento essencial para o sucesso terapêutico, especialmente aquelas em idade reprodutiva, para reduzir as complicações associadas à doença e promover gestações mais seguras e bem-sucedidas.

REFERÊNCIAS

ARINGER, M. *et al.* EULAR/ACR classification criteria for systemic lupus erythematosus. **Arthritis & Rheumatology**, v. 71, n. 9, p. 1400-1412, set. 2019.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Lúpus eritematoso sistêmico: portaria conjunta SAES/SCTIE/MS nº 21, de 01 de novembro de 2021.**

DA COSTA, L. M.; COIMBRA, C. C. B. E. Lúpus eritematoso sistêmico: incidência e tratamento em mulheres. **Uningá Review**, v. 20, n. 1, 2014.

FILHO, C. A. de O. *et al.* Lúpus Eritematoso Sistêmico: uma revisão detalhada da patogênese, diagnóstico, terapias emergentes e perspectivas futuras. **Conimaps**, 2024.

FREIRE, E. A.; SOUTO, L. M.; CICONELLI, R. M. Medidas de avaliação em lúpus eritematoso sistêmico. **Revista Brasileira de Reumatologia**, v. 51, n. 1, p. 70-80, 2011.

GALINDO, C. V. F.; VEIGA, R. K. A. Características clínicas e diagnósticas do lúpus eritematoso sistêmico: uma revisão. **Revista Eletrônica de Farmácia**, v. 7, n. 4, p. 46-58, 2010.

HERNÁNDEZ, A.; GODOY MALLE, S.; RODRÍGUEZ, L. M.; VELÁSQUEZ, C. J.; CAMPO, M. N.; YASSIN, L. M. Complicaciones maternas y perinatales en gestantes con lupus: estudio de casos y controles. **Revista de Obstetricia y Ginecología Venezolana**, v. 84, n. 3, p. 250-260, 2024.

KIM, J. W.; KIM, H. A.; SUH, C. H.; JUNG, J. Y. Sex hormones affect the pathogenesis and clinical characteristics of systemic lupus erythematosus. **Frontiers in Medicine (Lausanne)**, v. 9, 906475, 11 ago. 2022.

MATOS, B. B. de O. *et al.* Lúpus Eritematoso Sistêmico: avanços, desafios e perspectivas. **Journal of Medical and Biosciences Research**, v. 1, n. 3, p. 496-507, 2024.

MERZ, W. M.; FISCHER-BETZ, R.; HELLWIG, K.; LAMPRECHT, G.; GEMBRUCH, U. Pregnancy and autoimmune disease. **Dtsch Arztebl International**, v. 119, n. 9, p. 145-156, 4 mar. 2022.

NANDAKUMAR, K. S.; NÜNDEL, K. Editorial: systemic lupus erythematosus - predisposition factors, pathogenesis, diagnosis, treatment and disease models. **Frontiers in Immunology**, v. 13, 1118180, 16 dez. 2022.

OCAMPO-RAMIREZ, S. M. *et al.* Caracterización de mujeres embarazadas con lupus eritematoso sistémico y resultados materno-fetales en el noroeste de Colombia: estudio descriptivo. **Iatreia**, 2019.

PETRI, M. Pregnancy and systemic lupus erythematosus. **Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology**, v. 64, p. 24-30, abr. 2020.

RESNIK, R.; LOCKWOOD, C.; MOORE, T. R.; GREENE, M.; COOPEL, J. **Creasy and Resnik's Maternal-Fetal Medicine: Principles and Practice**. 8. ed. Philadelphia: Elsevier Ltd, 2018.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE REUMATOLOGIA. **Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES)**. 2017.

TAN, Y. *et al.* Pregnancy-related complications in systemic lupus erythematosus. **Journal of Autoimmunity**, v. 132, 102864, out. 2022.

VANONI, F. *et al.* Neonatal systemic lupus erythematosus syndrome: a comprehensive review. **Clinical Reviews in Allergy & Immunology**, v. 53, n. 3, p. 469-476, dez. 2017.