



FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

DANIELA ESTER BRÍGIDO SANTOS RIBEIRO

Lúpus Eritematoso Sistémico e Gravidez

ARTIGO DE REVISÃO

ÁREA CIENTÍFICA DE FISIOPATOLOGIA

Trabalho realizado sob a orientação de:
DRA. ANA LUÍSA FIALHO AMARAL AREIA
PROFESSORRA DOUTORA ANABELA MOTA PINTO

MARÇO 2017

Lista de abreviaturas

AAS: Ácido acetilsalicílico

AINES: Anti-inflamatórios não esteroides

ANA: Anticorpos anti-nucleares

APC: Células apresentadoras de antigénios

aPL: Anticorpo anti-fosfolípido

ARA: Antagonista do recetor da angiotensina

β 2GPI: β -2-glicoproteína I

β -hCG: Gonadotrofina coriónica humana

BAV: Bloqueio auriculoventricular

BAVC: Bloqueio auriculoventricular congénito

CE: Corticosteroides

DIU: Dispositivo intrauterino

DNA: Ácido desoxirribonucleico

DRC: Doença renal crónica

dsDNA: DNA cadeia dupla

ELISA: “Enzyme linked immunosorbent assay”

FOP: Falência ovárica precoce

GnRH: Hormona libertadora de gonadotrofina

HBPM: Heparina de baixo peso molecular

HCQ: Hidroxicloroquina

HELLP: “Hemolysis, Elevated Liver enzymes, Low Platelet count”

HNF: Heparina não fracionada

IECAS: Inibidores da enzima conversora da angiotensina

Ig: Imunoglobulina

IL: Interleucina

INF: Interferão

LAI: “Lupus activity index”

LE: Lúpus cutâneo

LEN: Lúpus Neonatal

LES/ SLE: Lúpus eritematoso sistémico / “Systemic lupus erythematosus”

MAC: Complexo ataque à membrana

MMF: Micofenolato de mofetil

mSLAM: “modified Systemic Activity Measure”

MTX: Metotrexato

Nk: Natural “killer”

NL: Nefrite Lúpica

PAP: Proteínas anticoagulantes placentárias

PE: Pré-eclâmpsia

PMA: Procriação medicamente assistida

RCF: Restrição do crescimento fetal

RN: Recém-nascido

RNP: Ribonucleoproteínas

SAF / APS: Síndrome antifosfolipídico / “Antiphospholipid syndrome”

SCR: “Short consensus repeat”

SLEDAI: “Systemic lupus erythematosus disease activity measure”

SLICC: “Systemic lupus international collaborating clinics”

Th: Linfócitos T auxiliares / T “helper”

TNF: Fator de necrose tumoral

Treg: Células T reguladores

TXA2: Tromboxano A2

5-HT4: 5-Hidroxitriptamina 4

Índice de tabelas

Tabela 1: Populações de linfócitos Th e citocinas que produzem (página 18)

Tabela 2: Critérios de diagnóstico LES (página 21)

Tabela 3: Critérios revistos de diagnóstico de SAF * (página 25)

Tabela 4: Indicações para o uso de contraceptivos orais combinados (página 38)

Tabela 5: Contraindicações à gravidez em mulheres com LES (página 38)

Tabela 6: Fármacos que devem ser descontinuados (página 40)

Tabela 7: Fármacos indicados na gravidez (página 41)

Tabela 8: Fatores de risco de morte fetal (página 49)

Tabela 9: Comparação entre nulíparas e múltíparas com LES (página 51)

Tabela 10: Fatores de risco para PE (página 55)

Tabela 11: Diagnóstico diferencial entre NL, PE, HELLP (página 56)

Tabela 12: Fatores associados a exacerbações durante a gravidez (página 58)

Tabela 13: Diagnóstico diferencial entre gravidez fisiológica e LES ativo (página 59)

Índice de figuras

Figura 1: População de linfócitos CD4+ (página 18)

Figura 2: Abordagem sistematizada de um doente com LES (página 22)

Figura 3: Ambiente celular predominante nas complicações obstétricas (página 28)

Figura 4: Achados histopatológicos das placentas de mulheres com SAF (página 30)

Figura 5: Interação entre aPL, células endoteliais, monócitos e plaquetas (página 31)

Figura 6: Influência dos aPL no trofoblasto (página 33)

Figura 7: Interação entre o complemento e a coagulação (página 35)

Figura 8: Abordagem geral das grávidas com LES (página 44)

Figura 9: Definição das complicações obstétricas (página 47)

Figura 10: Comparação das complicações obstétricas entre as mulheres com LES e as mulheres saudáveis (página 48)

Resumo

Introdução: A gravidez é um estado fisiológico dependente de fenómenos imunes em que ocorrem alterações orgânicas que permitem a adaptação do organismo materno ao feto. O Lúpus Eritematoso Sistémico (LES) é uma doença autoimune, multissistémica, crónica, caracterizada por períodos de remissão e recaídas. O LES afeta sobretudo mulheres em idade reprodutiva. A Síndrome Antifosfolípídico (SAF) é uma doença autoimune crónica, pró-trombótica, caracterizada pela presença de anticorpos anti - fosfolípidos (aPL). As principais complicações da SAF são vasculares e obstétricas. Estima-se que cerca de 30-50% das mulheres com LES são aPL positivas. Deste modo, esta revisão sistemática foi realizada com o objetivo de resumir a interação entre o LES, SAF e gravidez, abordando os mecanismos fisiopatológicos que sustentam as complicações maternas, obstétricas e fetais. A revisão proporciona aos clínicos um guia de abordagem a estas grávidas, nomeadamente na pré-conceção, na vigilância da gestação e tratamento das eventuais complicações.

Materiais e métodos: Foram utilizadas as bases de dados *PubMed*, *Clinical Key*, *Cochrane Library* para obter artigos de revisão sistemática e científicos com os termos *Mesh*: “*Systemic Lupus Erythematosus*”, “*Pregnancy*”, “*Neonatal Lupus*”, “*Autoimmunity*”, “*Antiphospholipid Syndrome*”. Os filtros foram aplicados ao ano e à língua de publicação.

Resultados: As alterações no sistema imune adquirido que ocorrem durante a gravidez estão associadas às recaídas do LES durante a gestação, pois ambos são dependentes de um estímulo, T auxiliar (Th), Th2. Os abortamentos de repetição parecem relacionar-se com a diminuição das células T reguladoras e, conseqüentemente, com o aumento de linfócitos Th1 e Th17 no endométrio gravídico. Para além de alterações imunes, no organismo materno ocorrem adaptações fisiológicas responsáveis pela criação de um ambiente ótimo que permite o

desenvolvimento e crescimento fetal. O aumento da atividade do LES durante a gestação e o sucesso da mesma dependem da atividade da doença nos 6 a 12 meses antes da concepção, dos fármacos utilizados na terapêutica e da lesão de órgão alvo. Deste modo, a consulta pré-concepção é a chave do sucesso destas gestações.

Caso a mulher não se encontre no momento oportuno para engravidar, os anticoncepcionais devem ser utilizados, sendo que os compostos com estrogénios merecem especial atenção por parte do clínico. As mulheres com LES inférteis podem recorrer à procriação medicamente assistida, com a ressalva de que a estimulação da ovulação pode ser responsável pela exacerbação do LES. Mulheres com LES possuem uma maior incidência de complicações maternas, fetais e obstétricas nomeadamente abortamento, restrição do crescimento fetal e pré-eclâmpsia. Assim, é essencial reconhecer quando estamos perante uma adaptação fisiológica da gravidez, nefrite lúpica, pré-eclâmpsia e *Hemolysis, Elevated Liver enzymes, Low Platelets* (HELLP), uma vez que cursam com manifestações clínicas e laboratoriais semelhantes. Para além disso, os descendentes de mulheres anti-Ro e /ou anti-La positivas podem desenvolver lúpus neonatal. A maioria das manifestações do lúpus neonatal é autolimitada, no entanto, o mesmo não se verifica para o bloqueio cardíaco congénito. Estudos recentes defendem o benefício da utilização da hidroxicloroquina no bloqueio cardíaco congénito.

Conclusão: A interação entre o LES e a gravidez é complexa, sendo que os estudos que incidem neste tema apresentam frequentemente resultados controversos. Porém, à luz da evidência atual, apenas mulheres com LES e lesão-órgão alvo severa são desaconselhadas de engravidar. A gestação de mulheres com LES deve ser planeada e bem vigiada, de modo a evitar o desenvolvimento de complicações maternas, obstétricas e fetais.

Abstract

Introduction: Pregnancy is a physiological state dependent of immune responses in which organic changes occur that allow the adaptation of the maternal organism to the foetus. Systemic Lupus Erythematosus (SLE) is a chronic, multisystemic, autoimmune disease characterized by periods of remission and relapse. SLE mainly affects women of reproductive age. Anti-phospholipid syndrome (APS) is a chronic, prothrombotic, autoimmune disease characterized by the presence of anti-phospholipid antibodies (aPL). The main complications of APS are vascular and obstetric. It is estimated that about 30-50% of women with SLE are aPL positive. Thus, this systematic review was carried out with the purpose of summarizing the interaction between LES, APS and pregnancy, addressing the pathophysiological mechanisms that support maternal, obstetric and foetal complications. The review provides clinicians with a guide to approach these pregnant women, namely in the preconception, in the gestation surveillance and treatment of possible complications.

Materials and methods: The literature research was made in the PubMed, *Clinical Key*, *Cochrane Library* databases with filters for language and year of publication. It was searched for free texts and review articles, using the Mesh terms “*Systemic Lupus Erythematosus*”, “*Pregnancy*”, “*Neonatal Lupus*”, “*Autoimmunity*”, “*Anti-phospholipid Syndrome*”.

Results: Changes in the acquired immune system occurring during pregnancy are associated with relapses of SLE during pregnancy, as both are dependent on a, T helper (Th), Th2 stimulus. Repeated abortions are related to the decrease in T regulator cells and, consequently, to the increase in Th1 and Th17 lymphocytes in the gravid endometrium. In addition to these immune alterations, physiological adaptations in the maternal organism take place, responsible for the creation of an optimal environment that allows the development and fetal growth. The increase

in SLE activity during pregnancy and its success depends on the activity of the disease in the 6 to 12 months before conception, the drugs used in the therapy and the target organ's lesions. Thus, preconception consultation is the key to the success of these pregnancies. If the woman is not in the right moment to get pregnant, contraceptives should be used, and estrogen compounds deserve special attention from the clinician. Women with infertile SLE may resort to medical assisted procreation, with the attention that stimulation of ovulation may be responsible for the exacerbation of SLE. Women with SLE have a higher incidence of maternal, fetal and obstetric complications, including abortion, fetal growth restriction, and pre eclampsia. Thus, it is essential to recognize when we are facing a physiological adaptation of pregnancy, lupus nephritis, pre eclampsia and *Hemolysis, Elevated Liver enzymes, Low Platelet (HELLP)*, since they have similar clinical and laboratory manifestations. In addition, the offspring of anti-Ro and / or anti-La women may develop neonatal lupus. Most neonatal lupus manifestations are self-limiting, however, the same is not true for congenital heart block. Recent studies advocate the benefit of using hydroxychloroquine in congenital heart block.

Conclusion: The interaction between SLE and pregnancy is complex, and the studies that focus on this topic often present controversial results. However, considering current evidence, only women with SLE and severe target organ injury are discouraged from becoming pregnant. The gestation of women with SLE should be planned and well monitored in order to avoid the development of maternal, obstetric and fetal complications.

Palavras - Chave/Keywords

Palavras-chave: Lúpus Eritematoso Sistémico; Síndrome Antifosfolipídico; Gravidez; Lupus Neonatal; Autoimunidade

Keywords: Systemic Lupus Erythematosus; Antiphospholipid Syndrome; Pregnancy; Neonatal Lupus; Autoimmunity

Índice

LISTA DE ABREVIATURAS	2
ÍNDICE DE TABELAS	5
ÍNDICE DE FIGURAS	6
RESUMO	7
ABSTRACT	9
PALAVRAS - CHAVE/KEYWORDS	10
ÍNDICE	11
INTRODUÇÃO	13
MATERIAIS E MÉTODOS	15
RESULTADOS	16
A. FISILOGIA DA GRAVIDEZ. LES E SAF: DEFINIÇÃO E EPIDEMIOLOGIA	16
1. <i>Gravidez: mecanismos fisiológicos e alterações no organismo materno</i>	16
2. <i>Lúpus Eritematoso Sistémico</i>	20
3. <i>Síndrome Antifosfolípídico</i>	24
B. IMUNOFISIOPATOLOGIA	27
1. <i>Gravidez e LES</i>	27
2. <i>Gravidez e SAF</i>	29
C. GRAVIDEZ: PRÉ-CONCEÇÃO, VIGILÂNCIA E PROcriação MEDICAMENTE ASSISTIDA	36
1. <i>Consulta pré-concepção</i>	36
2. <i>Procriação medicamente assistida (PMA)</i>	43
3. <i>Vigilância da gravidez em mulheres com LES</i>	44
D. GRAVIDEZ: CONSEQUÊNCIAS MATERNAS E OBSTÉTRICAS	46

1.	<i>Complicações maternas e obstétricas</i>	46
2.	<i>Nefrite Lúpica e Gravidez</i>	53
3.	<i>Implicações da gravidez no LES</i>	57
E.	GRAVIDEZ: TRATAMENTO DAS COMPLICAÇÕES	60
F.	LÚPUS ERITEMATOSO NEONATAL	64
1.	<i>LEN: considerações gerais</i>	64
2.	<i>Lesões cardíacas: fisiopatologia e tratamento</i>	66
	CONCLUSÃO	68
	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	70

Introdução

A interação entre as doenças autoimunes e a gravidez é representada por um modelo bidirecional em que a gravidez pode modificar o decurso das doenças autoimunes e ser afetada pelas mesmas. A gravidez é considerada um fenómeno imune, modificada por processos hormonais no sentido em que decorre de um equilíbrio na resposta linfocítica auxiliar (Th), entre os linfócitos Th1 e Th2, com predomínio Th2 (1).

O Lúpus Eritematoso Sistémico (LES) é uma doença autoimune, sistémica, crónica. A prevalência estimada do LES varia entre 12.5 a 78.5 casos por 100.000 habitantes na população europeia e Estados Unidos da América, sendo que aproximadamente 90% dos doentes são do sexo feminino (2) e frequentemente entre os 20 e os 39 anos de idade (3); assim o LES afeta sobretudo mulheres em idade reprodutiva.

A interação deve ser abordada em diversos aspetos desde a fertilidade, pré-conceção, gravidez e consequências para o recém-nascido e para mãe após o parto (4).

Em apenas um 1% das mulheres inférteis é estabelecido o diagnóstico de LES. Deste modo, estudos recentes demonstraram que o LES não é causa direta de infertilidade (5,6). A interação entre o LES e a fertilidade deve ser abordada sob uma perspetiva multifatorial dependente da Síndrome Antifosfolípídico (SAF), terapêutica de manutenção do LES e falência ovárica precoce (FOP) (6).

Mulheres com LES apresentam maior risco de complicações durante a gravidez, nomeadamente, pré-eclâmpsia (PE), restrição do crescimento fetal (RCF), rutura prematura de membranas e prematuridade (7).

O lúpus eritematoso neonatal (LEN) designa as alterações hematológicas, hepáticas, rash neonatal e bloqueio cardíaco congénito que ocorrem em bebés filhos de mães com anticorpos anti-RO/SSA e/ou anticorpos anti-LA/SSB (8).

Em suma, a interação entre o LES e a gravidez é complexa e envolve enorme dedicação de uma equipa médica multidisciplinar para que seja concedida a oportunidade a mulheres com LES de constituir uma família. Consequentemente, com a realização deste artigo pretende-se obter uma sùmula dos conhecimentos científicos sobre este tema, de modo a orientar os clínicos na abordagem destas pacientes através da compreensão dos mecanismos imunopatológicos que sustentam as alterações encontradas nas grávidas com LES. Deste modo, o artigo compreende as normas de vigilância das gestações em mulheres com LES com o intuito de evitar as complicações maternas, obstétricas e fetais.

Materiais e métodos

Foram utilizadas as bases de dados PubMed, Clinical Key, Cochrane Library para obter artigos de revisão sistemática e científicos com os termos Mesh: “Systemic Lupus Erythematosus”, “Pregnancy”, “Neonatal Lupus”, “Autoimmunity”, “Antiphospholipid Syndrome”. Foram selecionados apenas artigos publicados a partir de 2006 até 2016, cuja língua de publicação era inglês, português ou espanhol, através da leitura do resumo. Foram ainda pesquisadas as listas de referências dos artigos escolhidos. No total foram utilizadas 47 na elaboração da revisão sistemática.

Resultados

A. Fisiologia da Gravidez. LES e SAF: definição e epidemiologia

1. Gravidez: mecanismos fisiológicos e alterações no organismo materno

Durante a gravidez o organismo materno experiencia alterações fisiológicas e imunológicas para permitir a adaptação do organismo materno ao feto (9,10). Dentro das alterações fisiológicas estão descritas manifestações clínicas e alterações laboratoriais.

É frequente as grávidas apresentarem sintomas de fadiga, alterações cutâneas: melasmas (hiperpigmentação simétrica da face que apresenta três tipos de padrões: centro facial, malar, mandibular e está presente em 75% das grávidas), alopécia pós-parto, eritema palmar (consequência da vasodilatação induzida pelos estrogénios). Na gravidez, as manifestações músculo-esqueléticas não são acompanhadas de sinais inflamatórios: dor, edema e/ou derrame, sendo as dores lombares as queixas mais frequentes. A dispneia que se verifica nas grávidas é explicada pelos efeitos centrais da progesterona (9,10).

As alterações laboratoriais são encontradas maioritariamente no hemograma, níveis de complemento e função renal.

A anemia fisiológica da gravidez é consequência do aumento expectável de volume do organismo materno em aproximadamente 50%, acompanhado de aumento dos glóbulos vermelhos em apenas 35%. Deste modo, mais de 50% das grávidas são diagnosticadas com anemia por hemodiluição (9,10).

Normalmente, os leucócitos aumentam durante o 1º trimestre da gravidez até atingirem um *plateau* por volta da 30ª semana de gestação. O seu número varia entre 5.000-12.000 células/mm³, contudo não é infrequente contagens superiores a 15.000 células/mm³. Este aumento é sobretudo devido a neutrofilia. Em 8% das grávidas está presente uma trombocitopenia ligeira (9,10).

A gravidez é um estado pró-trombótico em que se verifica aumento dos níveis de fibrinogénio e protrombina e diminuição dos níveis de proteína S. A tendência à hipercoaguabilidade aliada ao aumento das dimensões do útero potencia o risco de tromboembolismo venoso (9,10).

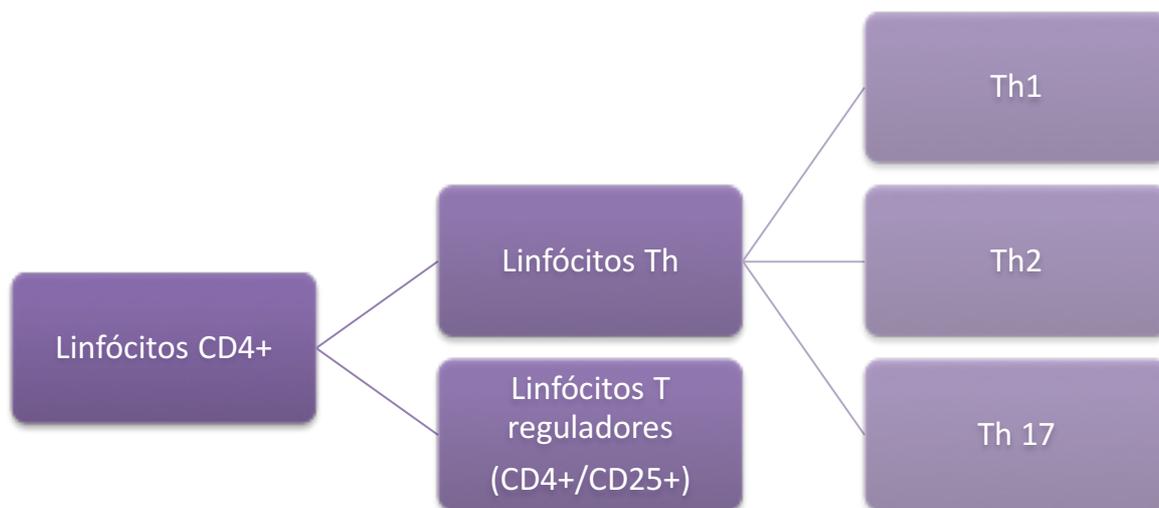
O complemento é uma família de proteínas que sofre alterações durante a gravidez, sendo expectável o aumento dos seus níveis por estimulação hepática via estrogénios (9,10).

Com a gravidez, ocorre um aumento do fluxo sanguíneo à artéria renal devido ao aumento de volume, verificando-se taxas de filtração glomerular superiores em 50% e diminuição da creatinina sérica. Com o aumento da taxa de filtração glomerular é de esperar que ocorra proteinúria; assim uma proteinúria < 300 mg nas 24 horas não é um sinal de alarme (9,10).

As modificações ao organismo materno mencionadas permitem um ambiente ideal que permite o desenvolvimento e crescimento fetal. Adicionalmente, é necessário que ocorra a modulação hormonal do sistema imune, que permita ao organismo materno alcançar um equilíbrio entre um estado de imunotolerância ao feto, que constitui um aloenxerto por possuir 50% de antigénios paternos, e a capacidade de manter as defesas do organismo contra microrganismos, sobretudo à custa da imunidade humoral (11). Após a apresentação dos aloantigénios paternos às células apresentadoras de antigénios (APCs) maternas, as células T maternas específicas, os linfócitos Th, para estes aloantigénios, proliferam e secretam citocinas, induzindo mecanismos de rejeição ou de tolerância fetal (12).

Existem quatro classes major de linfócitos CD4+, esquematizadas na figura 1 e na tabela 1 (11).

Figura 1: População de linfócitos CD4+



(Adaptada de Gluhovschi C, et al. (11))

Tabela 1: Populações de linfócitos Th e citocinas que produzem

Linfócitos Th	Citocinas	Característica das citocinas
Th1	IL [*] -2, TNF [*] - β , INF [*] - γ	Pró-inflamatórias
Th2	IL-4, IL-5, IL-10, IL-13	Anti-inflamatórias
Th17**	IL-17A, IL-17F, IL-21, IL-26 e IL-22	

*Interleucina (IL); Interferão (INF); Fator de necrose tumoral (TNF).

(Adaptada de Gluhovschi C, et al. (11))

**De acordo com o ambiente em que se encontram os linfócitos Th17 são capazes de produzir INF- γ , designando-se Th17/Th1, ou IL-4 designando-se Th17/Th2 (12).

Os linfócitos Th são regulados pelos linfócitos T reguladores (Treg) (11).

Para uma gravidez de sucesso, existem alterações do sistema imunitário inato e adquirido. A presença das células natural killer (Nk), é a principal alteração na imunidade inata.

Dois fenômenos relacionados com a imunidade adquirida são cruciais para uma mulher ser capaz de alcançar uma gravidez de sucesso: polarização Th2 e aumento das células T CD4+/CD25+.

a) Imunidade inata e gravidez

As células NK constituem a principal população de leucócitos no endométrio no momento da implantação e durante o primeiro trimestre, diminuindo conseqüentemente durante o segundo e terceiro trimestres de gestação (1). Estas permitem a formação das artérias espiraladas responsáveis pela unidade materno-fetal, permitindo a invasão do trofoblasto no endométrio e remodelação vascular da decídua (1,11).

b) Imunidade adquirida e gravidez

No endométrio de uma mulher na ausência de gravidez existe um predomínio de linfócitos Th1 e Th17/Th1 com produção dominante de citocinas INF- γ e a IL-17, responsáveis pela rejeição aguda do aloenxerto (11,12).

A progesterona que se encontra em níveis elevados na gravidez, desempenha um papel central ao induzir a produção de IL-4 e suprimir a atividade Th1 e Th17 (11,12), através da **polarização Th2**, isto é, os linfócitos Th2 são os dominantes no endométrio grávidico, o que permite a imunotolerância fetal (11,12).

Durante a gravidez, o número de linfócitos T CD4+/CD25+ que atuam na interface materno-fetal aumenta. Estes possuem uma potente capacidade imunossupressora que permite a tolerância fetal (9,10,13–15).

2. Lúpus Eritematoso Sistémico

O LES é consequência de uma reação de hipersensibilidade do tipo III (16), que como doença multissistêmica, é caracterizada por períodos de recidivas e remissões (17,18), podendo afetar virtualmente todos os órgãos; no entanto, os doentes normalmente apresentam sintomas articulares e cutâneo-mucosos (18). Deste modo, o lúpus eritematoso pode ser classificado em lúpus eritematoso cutâneo (LE) e em lúpus eritematoso sistémico. O LE tem uma prevalência de 60-80%, sendo uma manifestação inicial da doença em 25% dos casos. Cerca de 20% evoluem para lesão de órgão severa nos 5 anos que se seguem ao diagnóstico (19). O impacto na gravidez de cada uma destas formas de lúpus eritematoso é significativamente distinto e será discutido na secção “*Gravidez: pré-concepção, vigilância e procriação medicamente assistida*” (19).

A lesão de órgão severa do LES cursa com complicações renais, neurológicas ou cardiopulmonares. A nefrite lúpica (NL) é a manifestação renal mais grave (16,18), desenvolve-se em 30-50% dos doentes com LES, e contribui significativamente para a mortalidade (18). Esta é destacada dentro de todas as manifestações clínicas do LES, uma vez que tem elevado valor de prognóstico nas grávidas com esta patologia.

A maioria dos sintomas do LES resulta da resposta inflamatória crónica ao órgão alvo, podendo ser demonstrada através de medidas laboratoriais, métodos de imagem e histologia. Todavia, a ausência de um exame diagnóstico *gold standard* atrasa o diagnóstico. Deste modo, o “*Systemic Lupus International Collaborating Clinics*”(SLICC) propôs uma revisão aos critérios de diagnóstico do Colégio Americano de Reumatologia de 1997 (18). O LES é diagnosticado quando se encontram presentes quatro dos onze critérios definidos, incluindo pelo menos um critério clínico e um critério imunológico (Tabela 2) (18).

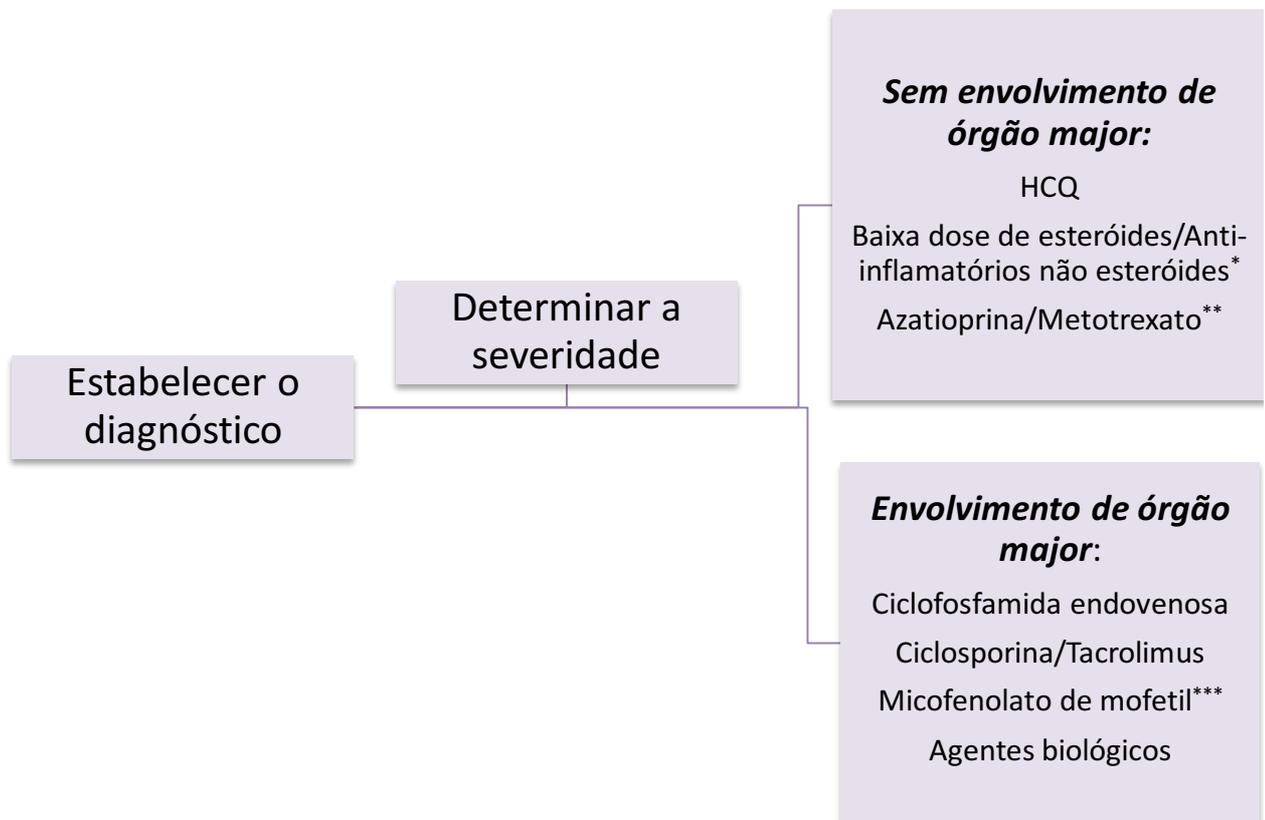
Tabela 2: Critérios de diagnóstico LES

Sintomas constitucionais	Febre, perda de peso, linfadenopatia, fadiga
Sintomas mucocutâneos	Rash fotossensível, rash lúpico agudo, subagudo ou crônico; úlceras orais ou nasais, alopecia
Sintomas musculoesqueléticos	Artralgia, artrite, tendinite, mialgia, miosite
Sintomas cardiopulmonares	Pleurisia, pericardite, miocardite, endocardite, doenças pulmonares inflamatórias
Sintomas vasculares periféricos	Fenômeno de <i>Raynaud</i> , vasculite, tromboflebite
Sintomas renais	Proteinúria, hematúria, insuficiência renal, hipertensão, nefrite na biópsia renal
Sintomas hematológicos	Anemia hemolítica, leucopenia, linfopenia, trombocitopenia
Sintomas neurológicos	Comprometimento cognitivo, estado confusional agudo, convulsões, acidente vascular cerebral, meningite séptica, mielite transversa, neuropatia periférica, cefaleia constante
Sintomas gastrointestinais	Serosite, isquemia intestinal, pancreatite, hepatite
Marcadores imunológicos	Presença de anticorpos antinucleares (ANA), anti-DNA, anti-Smith, anticardiolipina, anticoagulante lúpico, falso positivo nos testes serológicos para sífilis, teste de Coombs positivo na ausência de anemia hemolítica, complemento baixo

(Adaptada de Apostolopoulos D, et al. (18))

Como doença inflamatória desencadeada por alterações imunes, o tratamento do LES consiste em anti-inflamatórios e imunossuppressores, com o objetivo de obter o controlo da atividade da doença (ver figura 2) (18).

Figura 2: Abordagem sistematizada de um doente com LES



*Anti-inflamatórios não esteroides (AINES)

**Metotrexato (MTX)

*** Micofenolato de mofetil (MMF)

(Adaptado de *Apostolopoulos D, et al.* (18))

Em doentes com sintomas ligeiros preconiza-se a utilização de AINES ou de corticosteroides (CE) em baixas doses. Manifestações severas exigem um tratamento mais

agressivo com doses moderadas a altas de CE para diminuir a lesão de órgão. Contudo, de modo a evitar os efeitos secundários inerentes aos CE devem ser considerados os imunossuppressores como a ciclofosfamida e o MMF na NL (18).

A hidroxicloroquina (HCQ) é eficaz no tratamento das manifestações articulares e cutâneas do LES, sendo considerada o tratamento *gold standard* neste momento dos doentes com LES por apresentar efeitos benéficos nas exacerbações, dano aos órgãos alvo, diminuir o risco trombótico e aumentar a sobrevida a longo prazo (20).

Estes doentes apresentam maior risco de desenvolver aterosclerose precoce, logo devemos promover a cessação tabágica e combater hipertensão arterial, dislipidemia, obesidade e hiperglicemia (18).

3. Síndrome Antifosfolipídico

A SAF é uma doença autoimune crônica, pró- trombótica, caracterizada pela presença de anticorpos anti fosfolípidos (aPL) (21). Os critérios de diagnóstico são os critérios revistos em 2006 e encontram-se indexados na tabela 3 (7,21–23). Os restantes sistemas que a SAF pode acometer são o cardiopulmonar, ósseo, endocrinológico, oftalmológico, gastrointestinal e neurológico (24).

As principais complicações da SAF são vasculares e obstétricas, sendo que ambas são explicadas por mecanismos trombóticos; as complicações obstétricas também são mediadas por mecanismos não trombóticos (25), explanados na secção seguinte. As principais complicações obstétricas são os abortamentos de repetição e a prematuridade (26) . Deste modo, todas as mulheres com abortamentos de repetição devem ser rastreadas para SAF (21).

A SAF tem uma incidência de 5: 100.000 pessoas por ano e uma prevalência de 20-50: 100.000, sendo que 85% dos casos surgem entre os 15-50 anos (21).

Inicialmente, a SAF foi descrita em 1980 como uma síndrome associada ao LES (24) porém, atualmente sabe-se que mais de 50% dos casos de SAF ocorrem na forma primária (21,22) e que cerca de 30- 50% dos casos de LES são aPL positivos (21,26,28,29). Tal como no LES, existe um predomínio feminino com um rácio homem : mulher de 1:3,5-5 na forma primária e de 1:7 na forma associada ao LES (16,21). Estima-se que 1-5% das mulheres têm abortos de repetição e que 10-26,4% destes ocorrem em mulheres aPL positivas (16,18,22,24,25).

Os aPL são anticorpos contra proteínas plasmáticas que têm afinidade por fosfolípidos, nomeadamente β -2-Glicoproteína I (β 2GPI); protrombina; trombomodulina; antitrombina III; anexina I,II e V; proteína C e proteína S (21,27,31–33). A fosfatidilserina é o principal fosfolípido a que estas proteínas se ligam e encontra-se presente na membrana celular interna, sendo exposta quando as células entram em apoptose ou são ativadas. Encontra-se presente nas

células do trofoblasto, monócitos, células endoteliais e plaquetas (21). Os aPL são subdivididos em duas categorias: os detetados por *Enzyme Linked Immunosorbent Assay* (ELISA): anti-cardiolipina e anti- β 2GPI; e aqueles que prolongam o tempo de coagulação in vitro o anticoagulante lúpico (24,26).

O principal antigénio dos aPL é a β 2GPI (27,32–34), uma glicoproteína anticoagulante, com aproximadamente 50-kDa e com cinco domínios: o domínio I é o alvo dos anticorpos e o domínio V medeia a sua ligação aos fosfolípidos (33,34).

Tabela 3: Critérios revistos de diagnóstico de SAF *

<u>Critérios clínicos</u>
Critérios vasculares
≥ 1 episódio clínico de trombose arterial, venosa, ou pequenos vasos em qualquer tecido ou órgão. A trombose deve ser confirmada objetivamente. Para confirmação histopatológica, a trombose deve estar presente sem inflamação da parede do vaso.
Critérios obstétricos
≥ 3 abortamentos espontâneos, consecutivos, inexplicáveis antes das 10 semanas de gestação, após exclusão de anomalias maternas e paternas (anatômicas, hormonais e cromossômicas)
≥ 1 abortamento de um feto com morfologia normal com ≥ 10 semanas de gestação
≥ 1 Parto prematuro < 34 semanas de um recém-nascido (RN) morfológicamente normal devido a pré-eclâmpsia, eclâmpsia ou insuficiência placentária

Tabela 3: Critérios revistos de diagnóstico de SAF * (continuação)

Critérios laboratoriais (avaliados em dois momentos intervalados pelo menos 12 semanas e menos de 5 anos)

Teste positivo para anticoagulante lúpico

Títulos moderados a elevados de anticorpos anti-cardiolipina IgG e/ou IgM (>40 gramas/litro ou > percentil 99)

Anticorpos anti- β 2GPI Ig^{**} G e/ou IgM

*Para que se estabeleça o diagnóstico de SAF é necessário estarem reunidos pelo menos um critério clínico e um critério laboratorial.

**Imunoglobulina (Ig)

(Adaptada de *Andreoli L, et al.; Negrini S, et al.; Khamashta M, et al. e Schreiber K, et al. (7,21–23)*)

B. Imunofisiopatologia

1. Gravidez e LES

a) Fisiopatologia das exacerbações do LES durante a gravidez

Doenças autoimunes com predomínio Th2 como o LES (1,12,15), tendem a agravar-se durante a gravidez devido à polarização Th2, uma vez que a produção excessiva de IL-4 resgata células B auto-reativas da apoptose. Pelo contrário, doenças autoimunes com predomínio Th1 (como a artrite reumatoide) tendem a melhorar, visto que a IL-4 suprime a atividade Th1 (1,10,12,15). Aproximadamente 15-60% das mulheres com LES vão sofrer exacerbações do LES durante a gravidez e no pós-parto devido a mecanismos hormonais (1). Os estrogénios são responsáveis pela estimulação Th2, logo agravam o LES (9,11,12). No pós-parto, a prolactina parece ser responsável pelas exacerbações (1,12). Todavia, ainda se desconhece se a gravidez é um fator de risco para o desenvolvimento de doenças autoimunes, isto é, os estudos apenas concluem que as doenças autoimunes podem agravar ou melhorar com a gravidez (35).

b) Alterações na imunidade inata no LES

Alteração da função e número das células Nk está associada a abortamentos de repetição(1,10,11).

De acordo com *Baxter et Smith*, a população de células Nk encontra-se diminuída em doentes com LES (11), logo este não parece o principal mecanismo responsável pelas complicações obstétricas em grávidas com LES.

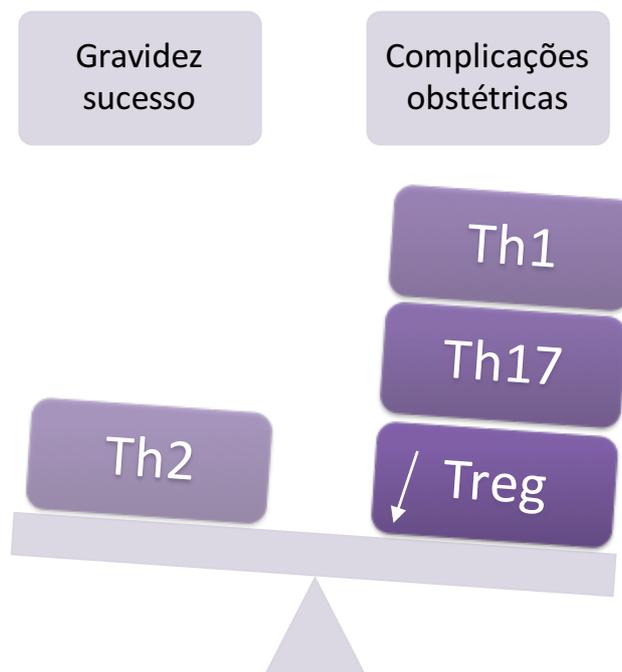
c) Alterações na imunidade adquirida no LES

No LES as células Treg encontram-se alteradas em número e função, o que parece estar na origem de complicações maternas e fetais (9); a principal interação entre o LES e a gravidez prende-se com as células Treg (11).

Foi demonstrado que mulheres com abortamentos de repetição (três ou mais abortamentos consecutivos no primeiro trimestre de gravidez) apresentam um predomínio Th1 durante a gravidez (1,12,15). As células Th17 encontram-se aumentadas em doentes com LES e podem estar na origem de abortamentos de repetição e da pré-eclâmpsia (11).

A figura 3 sumaria as principais alterações na imunidade adquirida responsáveis pelas complicações obstétricas (1,11,12,15).

Figura 3: Ambiente celular predominante nas complicações obstétricas



(Adaptada de Perricone C. et al.; Gluhovschi C, et al.; Piccinni M, et al.; e Stanhope TJ, et al.. (1,11,12,15))

2. Gravidez e SAF

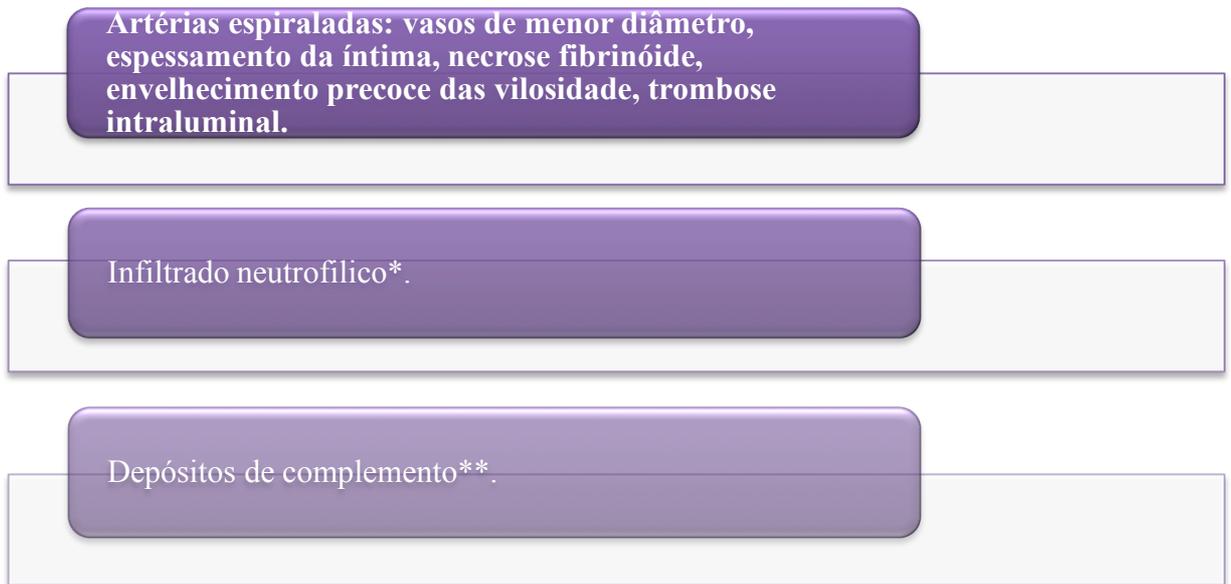
A fisiopatologia das complicações obstétricas na SAF ainda não foi completamente esclarecida, sendo alvo de inúmeras investigações científicas (21,23,30).

Até à data da realização desta sistematização, as teorias propostas dividem os mecanismos fisiopatológicos em trombóticos e não trombóticos (7,21–23,29–31,33), sendo que estes podem ser subdivididos em defeitos na implantação do trofoblasto e em mecanismos inflamatórios (22).

O estado pró-trombótico foi considerado durante diversos anos como a causa major dos abortamentos de repetição em mulheres com SAF, devido aos achados histopatológicos, frequentemente encontrados nas placentas destas doentes compatíveis com enfarte placentário e trombose intraluminal dos vasos da placenta. Porém, estes achados não se encontram presentes em 100% das placentas das mulheres com SAF e a presença de outras características histológicas reforça o papel de mecanismos não trombóticos na gênese das complicações obstétricas (7,22,23,25,29). Para além disso, é pouco provável que a trombose seja responsável pelo aborto precoce (<10 semanas de gestação), uma vez que antes do fim do primeiro trimestre não existe uma quantidade significativa de sangue materno no espaço interviloso (22).

Os achados histopatológicos encontrados nas placentas de mulheres com SAF estão descritos na figura 4 (6,22,23,30,37).

Figura 4: Achados histopatológicos das placentas de mulheres com SAF



* demonstrado por Wolf et al.

** demonstrado por Shamonki et al.

(Adaptado de Carp HJA. et al. Y.; Khamashta M, et al.; Schreiber, et al.; Cervera R, et al.; Deroux A, et al.. (6,22,23,30,37))

2.1. Mecanismos trombóticos

Os eventos trombóticos presentes em doentes com SAF resultam da influência dos aPL em diferentes células nomeadamente, células endoteliais, plaquetas, monócitos e proteínas como a anexina V e as proteínas da cascata da coagulação (21,23,31).

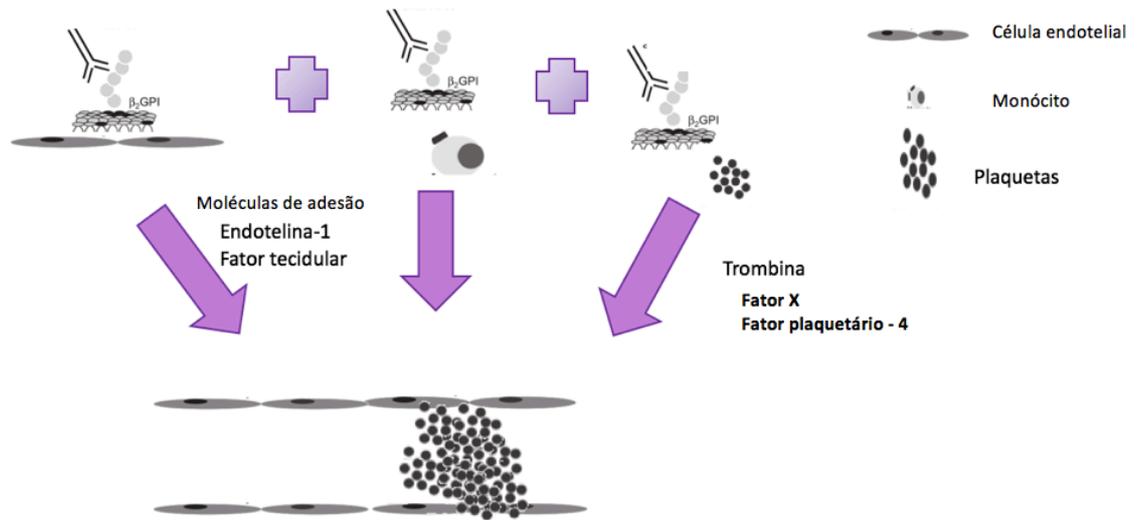
Nas **células endoteliais e nos monócitos**, os anticorpos anti- β 2GPI são responsáveis pelo aumento da produção de moléculas de adesão, fator tecidual (responsável pelo início da via extrínseca da coagulação) e endotelina-1 que geram um estado pró-inflamatório e pró-trombótico (21,23,31). Os aPL diminuem a produção de óxido nítrico em modelos animais e, conseqüentemente, há uma promoção da adesão dos leucócitos às células endoteliais (31).

Após expostas aos aPL, as **plaquetas** são estimuladas à aglutinação e à agregação, sendo libertados pró-coagulantes como o fator Xa e a trombina, fator plaquetarário - 4 (21,23,31).

Para além disso, os aPL promovem um desequilíbrio no metabolismo do ácido araquidónico, visto que há um desvio para uma maior síntese de tromboxano A2 (TXA2) (21,30).

A figura 5 representa a interação entre aPL, células endoteliais, monócitos e plaquetas (31).

Figura 5: Interação entre aPL, células endoteliais, monócitos e plaquetas



A β_2 GPI é um fosfolípido de membrana presente nas células endoteliais, monócitos e plaquetas. Quando ocorre a ligação dos aPL à β_2 GPI nas células endoteliais e monócitos ocorre a libertação de moléculas de adesão, endotelina-1 e fator tecidual que gera um ambiente pró-inflamatório e pró-trombótico. Nas plaquetas, a ligação dos aPL estimula a libertação de trombina e fator plaquetarário-4 responsáveis pela adesão e agregação plaquetária, culminando na formação de um trombo.

(Adaptada de Oku K, et al. (31))

A **anexina V** é uma glicoproteína que pertence à família das proteínas anticoagulantes placentárias (PAP), sendo a anexina V a PAP mais abundante a nível placentário quer nas células do trofoblasto quer nas células endoteliais (30). A anexina V é também designada por PAP-1. Esta família compreende um grupo de proteínas cálcio-dependentes que se ligam aos fosfolípidos e inibem as reações da coagulação dependentes de fosfolípidos (30,33). A anexina V ao ligar-se à fosfatidilserina forma uma membrana protetora que impede a formação de complexos pró-coagulantes. O complexo anti- β 2GPI destabiliza esta membrana, expondo a fosfatidilserina pró-coagulante (21).

Os aPL promovem um desequilíbrio entre os fatores pró-coagulantes e anti-coagulantes, favorecendo um ambiente pró-trombótico ao dificultar a fibrinólise por interferir com proteínas como proteína C, S e plasmina (21,23,32).

2.2. Mecanismos não trombóticos

Os eventos não trombóticos estão relacionados com a influência dos aPL nas células do trofoblasto e da decídua e pela inflamação induzida pela interação aPL – complemento (7,21–23,30,31).

a) Influência dos aPL no trofoblasto

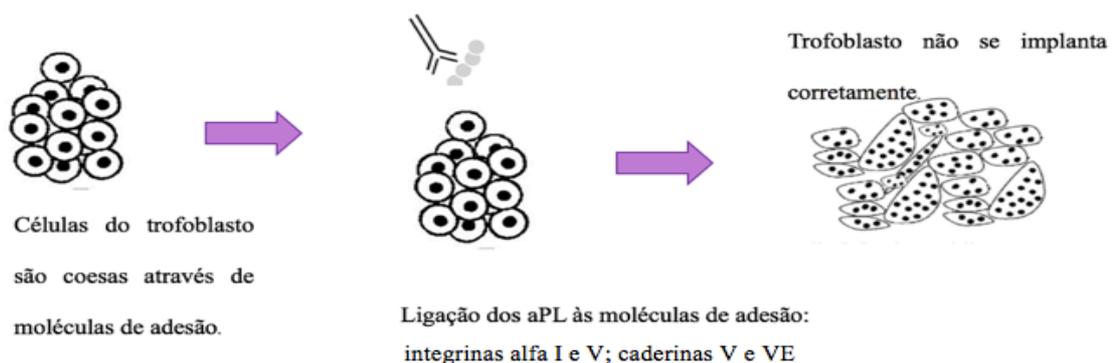
O trofoblasto é o conjunto de celular externo do blastocisto que vai originar a placenta. Com a implantação, as células do trofoblasto dividem-se em dois tipos de células: **sinciciotrofoblasto**, responsáveis pela produção de gonadotrofina coriônica humana- β (β hCG); e o **citotrofoblasto**: células indiferenciadas, com atividade proliferativa persistente formando um folheto germinativo, a partir do qual derivam os outros tipos celulares do trofoblasto. O complexo anti- β 2GPI interage com o sinciciotrofoblasto e com o citotrofoblasto (29).

Foi provado *in vitro* que os aPL são responsáveis pelo bloqueio da migração e invasão do trofoblasto na decídua, promovendo a apoptose das células do trofoblasto, uma vez que (22,23,30):

- diminuem a capacidade do citotrofoblasto em expressar moléculas de adesão como as integrinas alfa I e V; e as caderinas E e VE que regulam a capacidade de adesão e de invasão à decídua (22,29) (ver figura 6) (6);
- diminuem a produção pelo trofoblasto de fatores angiogênicos necessários à formação dos vasos sanguíneos que constituem a unidade materno-fetal;
- inibem a formação de células gigantes multinucleadas que são essenciais à função placentária (29).

Para além disso, inibem a produção de β -hCG (21,29), hormona responsável pela manutenção do corpo amarelo até à placenta estar completamente formada, impedindo deste modo a perda fetal.

Figura 6: Influência dos aPL no trofoblasto



(Adaptada de *Carp HJA, et al. (6)*)

b) Interação entre o complemento e os aPL

O complemento é uma família de proteínas que participa nos mecanismos de imunidade do nosso organismo ao induzir uma resposta inflamatória apropriada.

Estudos realizados em modelos animais, demonstraram que o déficit/inibição do complemento confere proteção contra as complicações obstétricas da SAF (23,31,38). Embora a hipocomplementémia (níveis de C3 e C4 diminuídos comparativamente com pessoas sem SAF) seja frequente em doentes com SAF (31,38), esta é imediatamente explicada pela ativação e consumo das proteínas do complemento em detrimento do seu déficit, uma vez que os níveis de C3a e C4a estão elevados (38). Todavia, o C5a (fração do complemento fundamental para a formação de trombos) (31) não foi detetado em doentes com SAF e os níveis de C5 são normais nestes doentes.

C3a, C4a, C5a aumentam a permeabilidade vascular, ativam plaquetas e neutrófilos, promovem a libertação de citocinas como TNF- α dos monócitos o que culmina em inflamação placentária (38). Níveis de TNF- α aumentados têm como consequência a diminuição dos níveis de IL-3, que é importante para manutenção da gravidez pois potencia o desenvolvimento placentário e fetal e aumenta o número de megacariócitos (6).

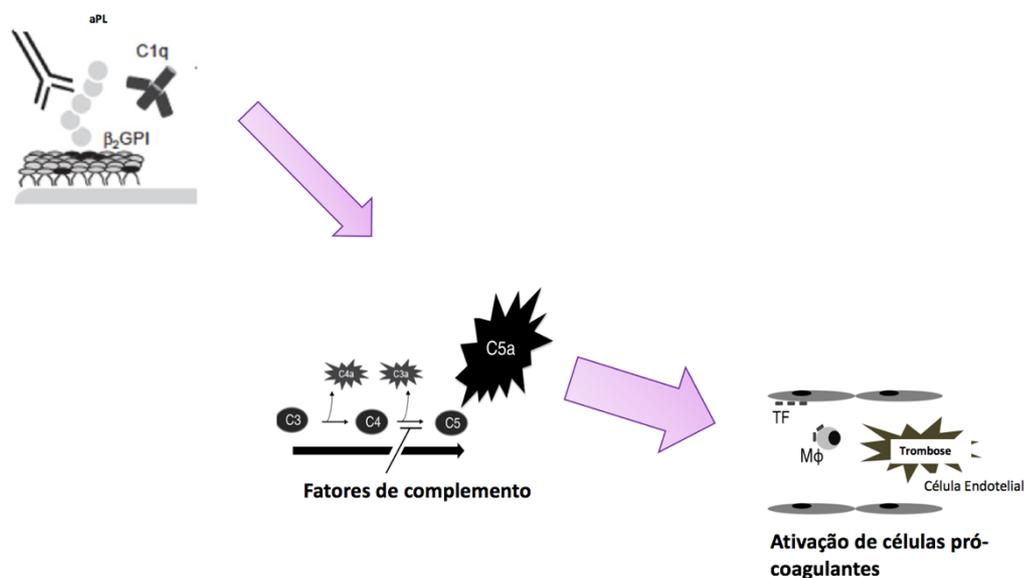
O sistema de complemento ativo encontra-se associado a um estado pró-trombótico, sendo que as proteínas do complemento e as proteínas envolvidas na cascata da coagulação interagem entre si:

- Factor XIIIa (iniciador da via intrínseca da coagulação) degrada e ativa C1 (iniciador da via clássica do complemento) (31);
- Na ausência de C3, a trombina é responsável pela formação de C5a (31);
- C5a aumenta a expressão do fator tecidual (31);
- O complexo de ataque à membrana (MAC) degrada a protrombina em trombina (31).

O mecanismo pelo qual os aPL são responsáveis pela ativação do complemento ainda não foi esclarecido, acredita-se que a ativação é desencadeada pela via clássica do complemento, em que os complexos imunes são responsáveis pela ativação de C1q (figura 7) (38).

Adicionalmente, uma percentagem dos reguladores do complemento partilha unidades estruturais com a β 2GPI denominadas “*short consensus repeat*” (SCR). De acordo com estudos recentes, a β 2GPI desempenha funções como reguladora do complemento ao ligar-se a C3/C3b e aumenta a função do fator regulador H, que promove a inibição do complemento. Uma outra análise demonstrou que a prevalência de anticorpos contra o fator H em doentes com SAF é superior à da população normal e está relacionado com trombose venosa de repetição (38).

Figura 7: Interação entre o complemento e a coagulação



Ativação do complemento em doentes com SAF via aPL que culmina na produção de C5a. A produção de C5a excede a inibição dos fatores reguladores do complemento estimulando células endoteliais e macrófagos (M ϕ).

(Adaptada de Oku K, et al.)(38))

C. Gravidez: pré-concepção, vigilância e procriação medicamente assistida

1. Consulta pré-concepção

A gravidez planejada em mulheres com LES está associada a uma menor incidência de complicações durante a mesma (17). De um estudo multicêntrico concluiu-se que as mulheres em remissão por um período > 6 meses, tiveram uma maior frequência de nados-vivos (88% vs. 64% nas mulheres sem este controle), maior percentagem de gravidez de termo 64% vs. 56% e uma menor frequência de exacerbações (28% vs. 32%) (3).

As complicações maternas/obstétricas são frequentemente associadas a aumento da atividade do LES nos 6-12 meses antes da concepção, hipocomplementemia (C3, C4), elevados títulos de anti-double stranded DNA (dsDNA), presença de anticorpos anti-Ro e/ou anti-La, presença de aPL ou SAF e antecedentes de nefrite lúpica (17). Deste modo, na consulta pré-concepção, para além do que é avaliado por rotina numa consulta de pré-concepção numa mulher saudável devem ser solicitados: hemograma com contagem plaquetária, títulos de anticorpos, sumária da urina tipo II, função renal e hepática e os níveis de complemento, com o objetivo de obter os valores de referência para um melhor controle da doença durante a gravidez (10,20). Mulheres com evento trombótico nos últimos 3 meses devem ser aconselhadas a adiar a gravidez (23).

O clínico deve ainda promover a cessação tabágica, controlo da dislipidemia, glicemia, tensão arterial e peso. A medicação deve ser alterada para fármacos compatíveis com o desenvolvimento fetal (17) referidos no capítulo “*Gravidez pré-concepção: fármacos*”.

Assim, com o intuito de a gravidez ocorrer no melhor momento de remissão da doença e na ausência de fármacos teratogénicos e seus metabolitos no organismo materno, é necessário conhecer os contraceptivos permitidos, visto que estes podem promover a recidiva da doença ou aumentar o risco de trombose (17).

Os métodos barreira são seguros, todavia não são 100% eficazes consequentemente, é imprescindível a associação a métodos hormonais ou a outros métodos como o dispositivo intrauterino (DIU), especialmente o de cobre (17). O DIU é preferível em mulheres com atividade ligeira que não tomam imunossuppressores, desde que não existam contra-indicações ginecológicas (7,17). Os compostos de estrogénios eram desencorajados, pois os estrogénios são uns dos causadores das exacerbações do LES; contudo, dois estudos randomizados evidenciaram que a baixa dose presente nos contraceptivos orais é segura em doentes com LES estável e sem SAF, visto que os estrogénios têm efeito pró-trombótico (3,7,17). Assim, os estrogénios em doentes com SAF apenas devem ser prescritos a mulheres selecionadas, corretamente anticoaguladas em caso de patologia ginecológica que não é possível resolver com outro tratamento (17). Na tabela 4 estão sistematizadas as indicações para contraceptivos combinados (7).

Os progestativos não parecem aumentar a atividade de doença (7) e o risco de trombose é baixo, mas não está ausente (3,7,17). A principal preocupação com a sua utilização reside nos seus efeitos a nível ósseo que são reversíveis com a descontinuação dos mesmos (7).

Todavia, ainda há mulheres com LES que devem ser desaconselhadas de engravidar. As situações consideradas contra-indicação à gravidez estão descritas na tabela 5 (3,14,20).

A contraceção de emergência não se encontra contra-indicada nestas mulheres (3).

As mulheres diagnosticadas com LES antes de finalizarem a sua etapa reprodutiva têm menos filhos do que o planeado devido à preocupação com o impacto da doença na descendência. Deve ser salientado durante a consulta de preconceção que a probabilidade de um descendente de um progenitor com LES vir a desenvolver LES é baixa. (37).

Tabela 4: Indicações para o uso de contraceptivos orais combinados

Doença inativa ou estável
Sem antecedentes de trombose arterial ou venosa
Sem antecedentes de hipertensão
Anticoagulante lúpico negativo
Baixo título dos restantes aPL
Não fumadora
Índice de massa corporal < 30 kg/m²

(Adaptada de *Andreoli L, et al. (7)*)

Tabela 5: Contraindicações à gravidez em mulheres com LES

Hipertensão pulmonar assintomática com pressão arterial pulmonar (PAP) > 50mmHg
Hipertensão pulmonar sintomática
Doenças pulmonares restritivas severas (Capacidade vital forçada < 1L)
Insuficiência renal grave (creatinina > 2.8 mg/dL)
Nefrite lúpica ativa
Antecedentes de recaída de LES severo nos últimos 6 meses
Antecedentes de PE ou HELLP* severa que não cedeu ao tratamento
Insuficiência cardíaca descompensada
Acidente vascular cerebral nos últimos 6 meses

* Hemolysis, Elevated Liver enzymes, Low Platelets (HELLP)

(Adaptada de *Yamamoto Y, et al.; Ruiz-Irastorza G, et al.. e Moroni G, et al. (3,14,20)*)

1.1. Gravidez pré-concepção: fármacos

O planeamento da gravidez em mulheres com LES envolve o reajuste da terapêutica com o objetivo de manter a doença em remissão através de fármacos seguros para o desenvolvimento embrionário e fetal (20,39).

Deste modo, na consulta de preconceção existem fármacos que devem ser descontinuados antes da gravidez, destacados na tabela 6 (9,10,14,17,20,37,39).

O controlo das exacerbações do LES durante a gravidez é realizado com as mesmas classes de fármacos com que é efetuado nos restantes doentes com LES. Todavia, a sua utilização deve ser realizada com precaução. A tabela 7 sistematiza os fármacos permitidos em grávidas com LES (9,10,14,17,20,37,39).

Tabela 6: Fármacos que devem ser descontinuados

Metotrexato	<p>Inibe a divisão celular. Numa dose > 10mg/semana, a gravidez deve ser protelada pelo menos 6-8 semanas após a sua suspensão, sendo que o tempo ideal é de 6 meses.</p> <p>Embriopatia relacionada com o MTX: malformações cardíacas, atresia pulmonar, craniossinostose, ausência de costelas e equinvaros.</p>
Micofenolato de mofetil	<p>Com a exposição durante o 1º trimestre, verificou-se que em 20% das gravidezes ocorreram malformações congénitas com fenótipo característico: micrognatia, atresia do canal auditivo, fenda do palato e leporina, microtia, hipertelorismo, dedos pequenos e hipoplasia das unhas. Estudo demonstrou que a exposição ao MMF durante o 1º Trimestre culminou em abortamento espontâneo em 45% das gravidezes.</p> <p>A sua descontinuação deve ser preconizada para pelo menos 6 semanas antes da tentativa de conceção, devendo ser feita contraceção neste período.</p> <p>Se ocorrer uma gravidez não planeada, o MMF deve ser substituído pela azatioprina.</p>
Leflunomida	<p>É um inibidor da síntese das pirimidinas. Foi demonstrado o seu efeito teratogénico em ratos e coelhos. O seu metabolito é detetado no plasma até 2 anos após a sua suspensão.</p>
Ciclofosfamida	<p>Apenas deve ser usada em caso de exacerbações severas, frequentes e resistentes ao tratamento com pulsos de metilprednisolona.</p>
IECAs*, ARAs**, Diuréticos	<p>A sua toxicidade está relacionada com a probabilidade de insuficiência renal fetal e oligoâmnios. Podem causar restrição do crescimento fetal quando utilizados no 2º e 3º trimestres.</p> <p>A embriopatia não é um risco major, contudo já foram descritas malformações congénitas associadas à toma de IECAs durante o 1º Trimestre.</p>
Varfarina	<p>Deve ser evitada durante a organogénese (até à 10ª semana gestação).</p>

*Inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECAs)

**Antagonistas dos recetores da angiotensina (ARAs)

(Adaptada de *Stojan G, et al.; Barbhaiya M, et al.; Lazzaroni MG, et al.; Ruiz-Irastorza G, et al.; Moroni G, et al.; Clowse MEB, et al. e Østensen M, et al.*(9,10,14,17,20,37,39))

Tabela 7: Fármacos indicados na gravidez

AINES	<p>Esta classe pode ser utilizada durante pequenos períodos intermitentes para controlar sintomas de doença ativa durante o 1º e 2º trimestres. Durante o 1º trimestre, não deve ser utilizado por períodos mais longos do que uma semana, pois parecem interferir com a implantação e circulação placentária. Devem ser evitados após as 20 semanas de gestação devido ao risco de encerramento prematuro do canal arterial patente, oligoâmnios, hemorragia gastrointestinal, enterocolite necrotizante, hemorragia intracraniana, hipertensão pulmonar e prolongamento do trabalho de parto. Podem causar retenção de líquidos com agravamento da hipertensão e da função renal.</p> <p>Estas condições não se aplicam ao ácido acetil salicílico (AAS), sendo que este pode ser utilizado com segurança durante toda a gestação. O AAS reduz o risco de PE e de morte perinatal. Baixas doses de AAS são recomendadas em todas as grávidas com doença renal crônica (DRC) sem contraindicações.</p>
Corticosteroides	<p>Os CE não fluoretados são praticamente inativos pelas hioxilases da placenta, logo são seguros durante a gravidez. Os pulsos de esteroides são menos seguros que os CE orais, visto que atravessam a placenta e induzem vasoespasm agudo, hipertensão abrupta e isquemia da placenta. Os CE foram associados a aumento da incidência de fenda do palato quando utilizados no 1º trimestre de gestação. O seu uso prolongado aumenta o risco de prematuridade, RCF e complicações maternas como hipertensão e diabetes gestacional, osteoporose, PE.</p>
Azatioprina	<p>Associação da azatioprina com baixo peso ao nascimento e com prematuridade, mas não com malformações congénitas. Uma % significativa dos RN desenvolveu leucopenia e/ou trombocitopenia.</p>
Ciclosporina	<p>Nas grávidas, a concentração sanguínea da ciclosporina diminui, sendo necessária uma dose 20-25% superior. O seu risco em humanos não deve ser ignorado, uma vez que há déficit de estudos em humanos e os resultados experimentais revelam riscos associados ao seu uso.</p>
Tacrolimus	<p>Foi observado aumento do risco de diabetes gestacional em grávidas transplantadas previamente.</p>
HCQ	<p>A sua descontinuação durante a gravidez foi associada a recaídas da doença durante a mesma. É um fármaco seguro na gravidez, por isso, deve ser mantido durante a mesma ou iniciado na consulta de preconceção. Útil na prevenção do LEN, abordado na secção “<i>Lesões cardíacas: fisiopatologia e tratamento</i>”.</p>
Imunoglobulinas endovenosas	<p>Não têm efeitos adversos fetais reportados.</p>
Rituximab	<p>É um anti-CD20, presente na membrana dos linfócitos B. Utilizado em doença refratária. A exposição rituximab antes da concepção ou durante o 1º trimestre não aumenta o risco de eventos adversos no RN, pois apresenta uma baixa passagem pela placenta. A exposição durante o 2º e 3º trimestres culmina em depleção transitória das células B no RN e, conseqüentemente, o risco de infeções é superior. Assim, as vacinas de microrganismos vivos devem ser adiadas pelo menos 6 meses em RN expostos <i>in utero</i> ao rituximab. Se possível, deve ser suspenso antes da gravidez (com uma antecedência de 6-12 meses), uma vez que ainda não há estudos que sustentem a ausência de abortamentos ou de malformações congénitas com a sua utilização.</p>
Belimumab	<p>Desde a sua licença, tem sido amplamente utilizado em doentes com LES. Atravessa a placenta mais facilmente que o Rituximab. Deve ser suspenso antes da gravidez, pela mesma condição que o Rituximab.</p>
Metildopa, Nifedipina, Labetolol	<p>Anti-hipertensores seguros na gravidez.</p>
Heparina	<p>Segura na gravidez, pois não atravessa a placenta.</p>

(Adaptada de Stojan G, et al.; Barbhaiya M, et al.; Lazzaroni MG, et al.; Ruiz-Irastorza G, et al.; Moroni G, et al.; Clowse MEB, et al. e Østensen M, et al. (9,10,14,17,20,37,39))

A utilização de heparina e CE durante a gravidez apresenta risco de osteoporose. Grávidas a realizar esta medicação devem realizar suplementação com cálcio e vitamina D até ao final da lactação (17,20).

Os agentes anti-hipertensores são necessários em doentes com nefrite lúpica e hipertensão arterial, sendo que nem todas as classes podem ser utilizadas (14).

Adicionalmente, aos fármacos utilizados no LES as grávidas devem fazer a suplementação prescrita às grávidas na ausência de LES com ácido fólico e iodo (17) .

Não há contra-indicações à amamentação com leite materno para estas mães. Os estudos realizados sustentam que a dose do fármaco presente no leite materno é menor que 10% da dose total administrada à mãe, sendo que a exposição do bebé ao fármaco durante a amamentação é considerada não significativa (7).

2. Procriação medicamente assistida (PMA)

Teoricamente, mulheres com LES são mais inférteis, visto que desenvolvem falência ovárica por lesão autoimune do ovário, alterações do eixo endócrino gonadal e por menor reserva de folículos ováricos (3). De acordo com o estudo de *Clowse et al.*, mulheres com LES (ao contrário de mulheres com AR) têm o mesmo número de gestações que mulheres saudáveis (7,37), com uma média de dois filhos por família (7). Porém, não se verifica o mesmo número de nascimentos, uma vez que têm um maior risco de abortamento (37).

Assim, a maioria das mulheres com LES não aparenta ter maior incidência de infertilidade do que mulheres controlo (7,37). Contudo, estão descritas situações em que a fertilidade pode encontrar-se comprometida nestas mulheres (7), nomeadamente mulheres com DRC podem ser menos férteis, mulheres sob terapêutica com AINES ou com ciclofosfamida (7). A ciclofosfamida é o único imunossupressor associado a um risco cumulativo de infertilidade pela dose do fármaco e pela idade da doente. Mulheres mais velhas possuem uma reserva ovárica menor logo, possuem maior risco de desenvolver FOP (3,7). A proteção da função ovárica pode ser realizada com análogos da hormona libertadora de gonadotrofinas (GnRH) (7).

Estas mulheres recorrem a técnicas de *fertilização in vitro* com transferência de embriões, em que é necessário recorrer à estimulação do ovário para colheita de ovócitos. A estimulação da ovulação implica a administração de estrogénios exógenos e deve ser feita com precaução, uma vez que este é responsável pela recidiva do LES (7,17). As doentes de alto risco devem ser identificadas e aconselhadas a não recorrer a estas técnicas (7).

A hormona anti-mulleriana secretada pelos folículos ováricos em crescimento é um marcador fiável da reserva ovárica, sendo utilizada como indicador nas técnicas de PMA (3)

3. Vigilância da gravidez em mulheres com LES

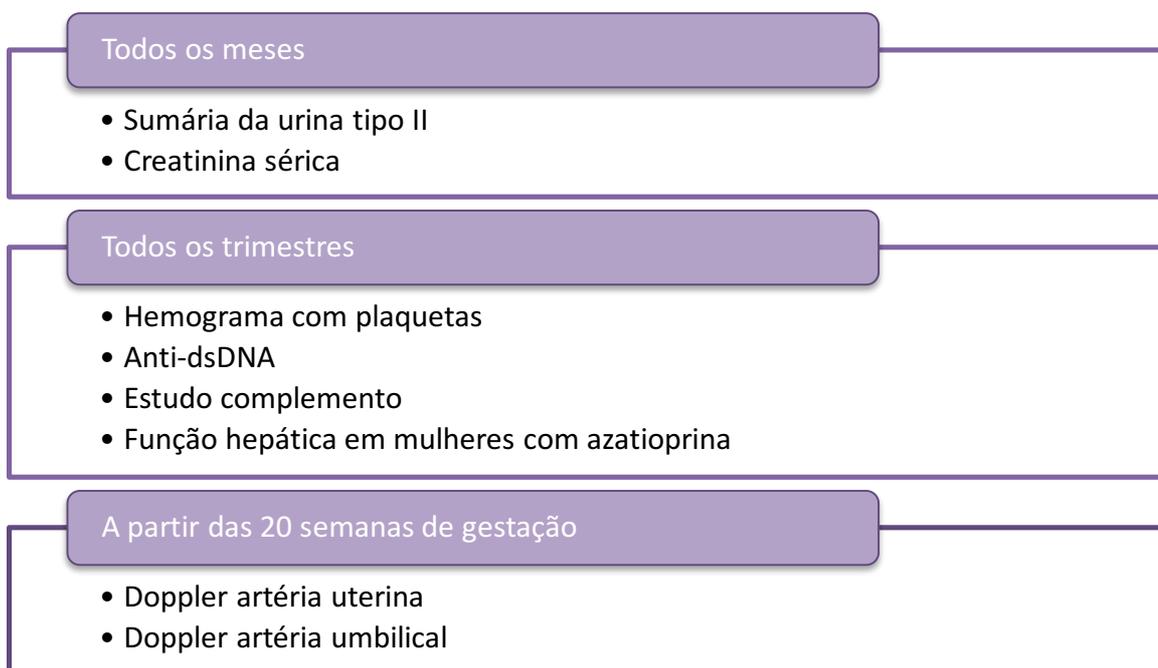
As mulheres com LES devem ter consultas com mais frequência do que mulheres saudáveis, o que permite reconhecer sinais precoces de exacerbação da doença ou de complicações obstétricas (17,20).

Mulheres com antecedentes de PE, hipertensão arterial e nefrite lúpica devem fazer monitorização em ambulatório da pressão arterial (20).

A vigilância destas grávidas deve ser realizada de acordo com a figura 8 (20).

Podem ser necessários exames adicionais dependendo da atividade da doença, em que mulheres com anticorpos anti-Ro e/ou anti-La devem repetir ecografia fetal entre a 18^a e a 28^a semana de gestação para avaliação cardíaca (20).

Figura 8: Abordagem geral das grávidas com LES



(Adaptada de Ruiz-Irastorza G, et al.(20))

Os estudos com doppler da artéria uterina e da artéria umbilical permitem aceder à função placentária e excluir pré-eclâmpsia e sofrimento fetal (7,9,20). O doppler da artéria

uterina é útil como teste de rastreio entre as 20 e as 24 semanas de gestação tendo um elevado valor preditivo negativo (7,17,40).

O doppler umbilical tem maior acuidade que o doppler da artéria uterina e deve ser realizado a partir das 24 semanas de gestação em mulheres com doppler da artéria uterina suspeito (7). A ausência de fluxo ou fluxo diastólico invertido são sinais de insuficiência placentária e sofrimento fetal (7,20).

O período pós-parto é considerado de alto risco em mulheres com LES pela possibilidade de exacerbação da doença e pelo risco trombótico. Nos primeiros meses após a gravidez, estas mulheres devem ter uma vigilância apertada.

D. Gravidez: consequências maternas e obstétricas

1. Complicações maternas e obstétricas

As investigações realizadas até à data mostram que grávidas com LES têm maior risco de complicações obstétricas que a população geral. Todavia, com o evoluir da medicina a incidência de complicações diminuiu e a vigilância adequada permitiu que muitas grávidas com LES não sofram complicações durante a mesma (3).

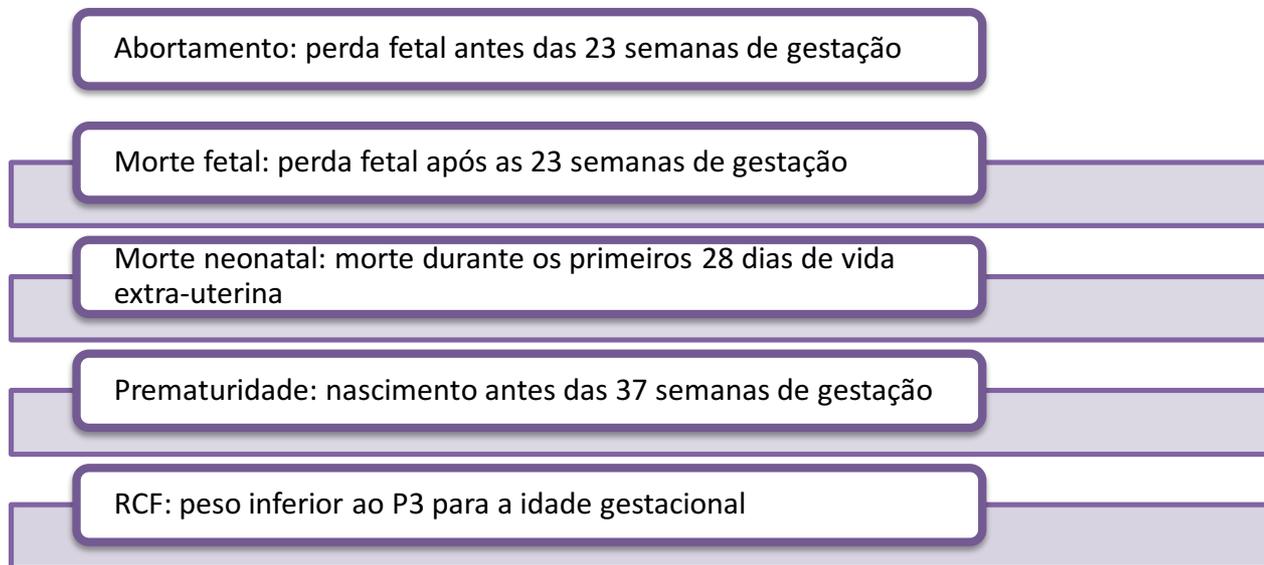
Embora não exista consenso sobre se a gravidez aumenta a frequência de exacerbações, é universal o impacto do LES na gestação (3). Mulheres com lesão de órgão-alvo major prévia à gravidez, mesmo que em remissão durante a gravidez, possuem maior risco de complicações obstétricas (17).

O LES está associado ao aumento do risco de complicações maternas, ajustadas à idade, nomeadamente morte materna, hipertensão e diabetes gestacional (7,10,14,20). Verificou-se que o risco de enfarte agudo do miocárdio, tromboembolismo pulmonar, trombose venosa profunda, infeções major, hemorragia e trombocitopenia é 2-8 vezes superior nas mulheres com LES do que na população geral (20). As mortes maternas foram explicadas por infeções oportunistas, NL e insuficiência renal, verificando-se um risco 20 vezes superior à população geral (7,9,14). O aumento do risco infeccioso foi associado ao tratamento com imunossuppressores e à desregulação imune inerente ao LES (7).

Verifica-se que mulheres com NL, aPL positivas e doença ativa no momento da conceção e/ou durante a gravidez apresentam maior incidência de complicações obstétricas, mesmo quando comparadas com as restantes mulheres com LES (3,15).

As complicações obstétricas mais frequentemente descritas são: PE, eclâmpsia, HELLP, abortamento e morte fetal, morte neonatal, prematuridade, RCF e pequeno para a idade gestacional, cesariana. Nesta revisão sistemática estas condições são definidas de acordo com a figura 9 (14).

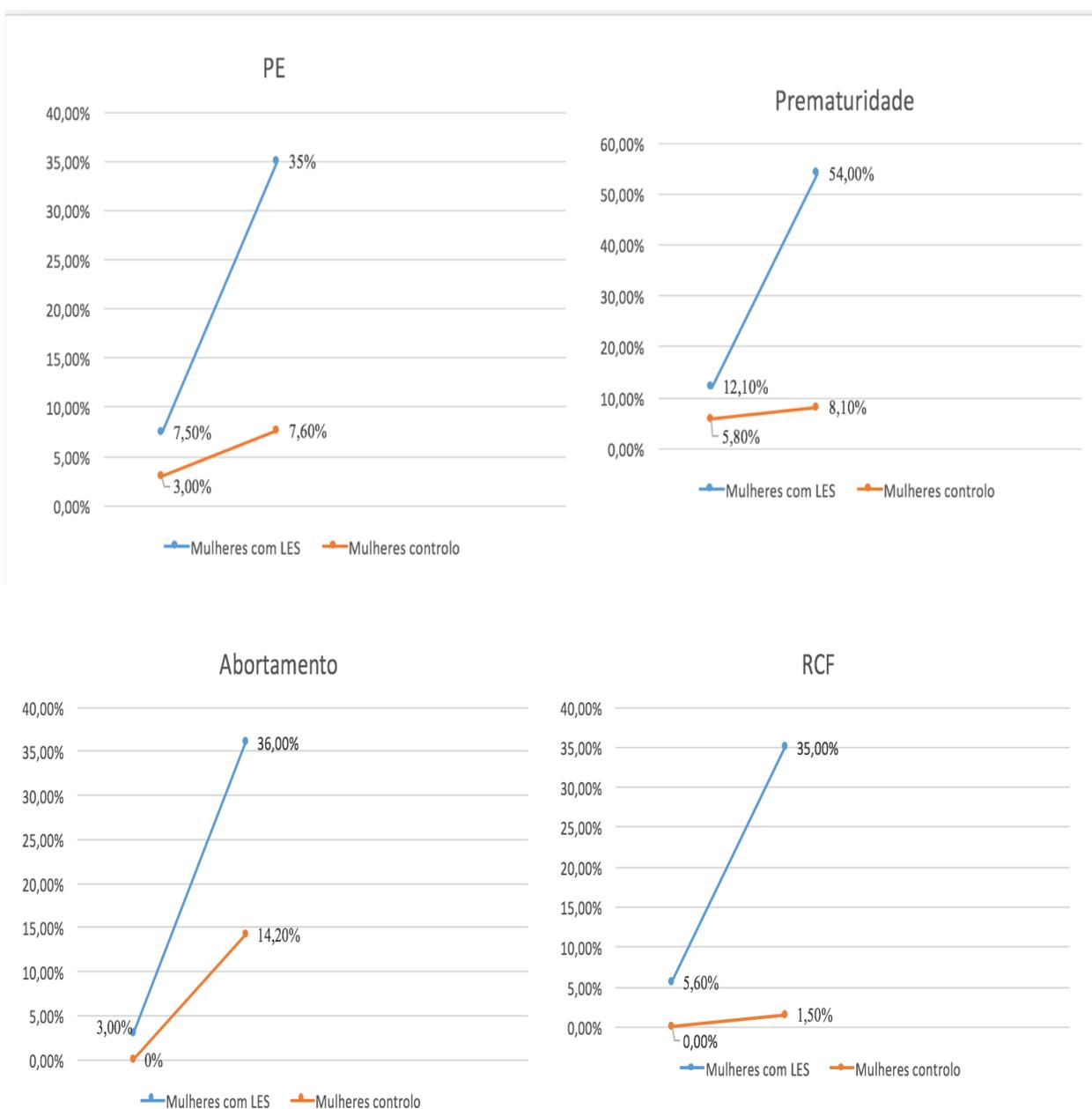
Figura 9: Definição das complicações obstétricas



(Adaptada de Moroni G, et al. (14))

A figura 10 esquematiza as variações, encontradas nos diferentes estudos, na taxa de incidência de cada complicação obstétrica nas mulheres com LES comparativamente com a população geral (3,7,9,10,14,15,20).

Figura 10: Comparação das complicações obstétricas entre as mulheres com LES e as mulheres saudáveis



(Adaptada de Yamamoto Y, et al.; Andreoli L, et al.; Stojan G, et al.; Barbhaiya M, et al; Moroni G, et al.; Stanhope TJ, et al e Ruiz-Irastorza G, et al. (3,7,9,10,14,15,20))

O aumento da incidência da prematuridade verificou-se em mulheres com NL, anticorpos anti-Ro, hipertensão arterial e exacerbação do LES (15).

A RCF ocorre em filhos de mulheres com doença ligeira, mesmo em mães com doença renal e hipertensão arterial controlada (9).

Clarke et al. demonstraram uma diminuição na incidência de perda fetal de 40% para 17% nos últimos 40 anos (entre os anos de 1960 e 2000) (10,17,41). Adicionalmente, estabeleceram parâmetros de prognóstico associados à morte fetal, adicionais aos fatores estabelecidos para a população geral, resumidos na tabela 8 (9,17,41).

Tabela 8: Fatores de risco de morte fetal

Fatores de risco de morte fetal na população geral
Mutações genéticas
Anomalias cromossômicas
Anomalias anatômicas maternas
Idade materna avançada
Co-morbilidades maternas
Disfunção hormonal materna

Tabela 8: Fatores de risco de morte fetal (continuação)

Fatores de risco de morte fetal específicos de mulheres com LES
Proteinúria > 500 mg/24 horas ou ratio proteínas/creatinina > 0,5 **/**
Trombocitopenia**
Presença simultânea de SAF**
Hipertensão arterial (Tensão Arterial > 140/90 mmHg)**
Elevada atividade do LES (Score ≥ 2, numa escala de 0-3)
Início do LES durante a gravidez
Doença ativa nos 6 meses anteriores à concepção
Anticorpos anti-dsDNA em qualquer momento da gestação
Hipocomplementemia no 2º trimestre

* Um estudo de coorte concluiu que mulheres que apresentam proteinúria durante o primeiro trimestre de gestação apresentam um risco 2,6 vezes superior às restantes mulheres de abortamento (15).

** Especialmente se durante o primeiro trimestre.

(Adaptada de *Mankee A, et al., Lazzaroni MG, et al. e Stojan G, et al. (9,17,41)*)

Wallenius et al. realizaram um estudo comparativo entre nulíparas e multíparas com LES com o objetivo de compreender se há relação entre as complicações obstétricas e o número de gestações. Os resultados obtidos encontram-se sistematizados na tabela 9 (42).

Tabela 9: Comparação entre nulíparas e múltiparas com LES

	Nulíparas	Múltiparas
Doença renal prévia à gravidez	Em 5,2%	Em 2,7%
Hipertensão	Sem diferenças significativas	
Pré-eclâmpsia		
Trombose aguda	Em 4%	Em 8%
Cesariana	Sem diferenças significativas	
Indução do parto		
Parto distócico		
Peso da placenta	< 52,9 gramas	< 41,9 gramas
Peso ao nascimento	<134,2 gramas	<150,6 gramas
Restrição Crescimento Fetal	Mais comum	
Apgar	Mais baixo ao 1º e 5º minuto em nulíparas	
Necessidade de cuidados intensivos	Sem diferenças significativas	
Morte perinatal	Em 4%	
Prematuridade	Sem diferenças significativas	
Malformações congénitas major	Em 7,4%	Em 7,8%

(Adaptada de Wallenius M, et al. (42))

Da análise da tabela 9, infere-se que as complicações obstétricas são mais frequentes em nulíparas. O maior risco de trombozes em múltíparas do que em nulíparas foi justificada pela idade materna avançada (42).

Foi ainda realizado outro estudo comparativo na população de mulheres com LES por *Hamed et al.*, sendo que os autores concluíram que mulheres com LE têm uma incidência menor, estatisticamente significativa, de complicações obstétricas e uma idade gestacional mais elevada no momento do parto do que mulheres com LES (19).

2. Nefrite Lúpica e Gravidez

A NL pode estar na etiologia da infertilidade em mulheres com LES (15) e é definida pela presença de proteinúria na ausência de PE e hematúria com glóbulos vermelhos dismórficos (3). A incidência da NL varia entre os 20 e os 55% (17), visto ser uma das manifestações major do LES é provável que ocorra durante a gravidez (7).

O risco de desenvolver uma exacerbação renal durante a gravidez está relacionado com a atividade do LES no momento da concepção e com a história de envolvimento renal prévio (20).

A NL tem um espectro variável entre hematúria/proteinúria microscópica ligeira assintomática a insuficiência renal rapidamente progressiva (17). Como durante a gravidez ocorre vasodilatação com aumento da taxa de filtração, apenas um valor de proteinúria > 300 mg/24 horas deve ser considerado patológico (7,17,20).

A gravidez tem consequências a curto e a longo prazo na função renal, havendo um aumento do risco de exacerbação da NL mesmo quando inativa previamente e o risco de progressão para DRC estadio V (7,17). Este risco é maior em mulheres que já tinham lesão prévia à gravidez (7). Para além disso, o início da NL na gravidez não é infrequente, sendo que a NL como manifestação inicial do LES é mais frequente durante a gravidez (17).

Na NL terminal o tratamento de escolha é o transplante renal, pois após transplante a probabilidade de reincidência da NL é muito baixa. Deste modo, a gravidez pós-transplante geralmente tem sucesso, contudo há um aumento do risco de complicações maternas e fetais (17). NL no momento da concepção está associada a um aumento do risco de hipertensão e PE durante a gravidez (7,17,20).

Um estudo retrospectivo, suportado posteriormente por *Wagner et al.*, demonstrou que não há diferença estatisticamente significativa relativamente à incidência de complicações fetais entre mulheres com LES com doença renal e mulheres com LES na ausência de doença

renal, expeto a RCF e as malformações congénitas que são mais frequentes nas mulheres com doença renal (14,20). Todavia, os resultados obtidos por um estudo realizado na Arábia Saudita reportam uma maior frequência de complicações obstétricas nas mulheres com doença renal ativa quando comparadas com mulheres em remissão em que no primeiro grupo 52% das gestações resultaram em perda fetal vs. 30% no segundo grupo (20).

A creatinina sérica no momento da conceção tem valor prognóstico, na medida em que mulheres com creatinina sérica $> 2,8$ mg/dL têm uma taxa de sucesso da gravidez de 20-30% (9).

O diagnóstico diferencial entre NL, PE e HELLP é difícil de realizar (3,9,17,20), mas é fundamental que se consiga alcançar um diagnóstico (7), na medida em que são situações potencialmente fatais com diferentes tratamentos. A PE é definida por valores de pressão arterial $> 149/90$ mmHg em pelo menos duas avaliações associada a proteinúria (17). Os fatores de risco para PE encontram-se descritos na tabela 10 (9). Proteinúria, hipertensão, edema dos membros inferiores, deterioração da função renal e trombocitopenia são comuns à NL e à PE (9,10).

Tabela 10: Fatores de risco para PE

Fatores de risco para PE
Doença Renal Crónica
Idade materna > 40 anos
Antecedentes pessoais ou familiares de PE
Hipertensão ou Diabetes Mellitus, anteriores à gravidez
Índice de massa corporal ≥ 35 kg/m ²
Fatores de risco para PE específicos do LES
Nefrite Lúpica
Doses de prednisona ≥ 20 mg/dia durante a gravidez
Trombocitopenia

(Adaptada de *Stojan G, et al.* (9))

A tabela 11 apresenta as principais características que permitem distinguir as três patologias (7,9,10).

Tabela 11: Diagnóstico diferencial entre NL, PE, HELLP

	NL	PE	HELLP
Sintomas	Fadiga, Eritema associado ao LES, Linfadenopatias, Serosite, Artrite, cefaleias	Cefaleias, confusão, Escotomas, Acidente Vascular Cerebral	Não comuns
Idade gestacional	Qualquer idade gestacional	>20 Semanas	>34 semanas, pós-parto
Envolvimento de outros órgãos	Presente	Ausente	Ausente
Creatinina > 1,2 mg/dL	Comum	Tipicamente ausente	Raro
Trombocitopenia	Presente	Presente	Presente
Neutropenia	Presente	Ausente	Ausente
Anemia	Anemia hemolítica, possível	Ausente	Anemia hemolítica microangiopática
Níveis de complemento (C3, C4)	Diminuídos (relativamente ao valor basal da gravidez, mas a diminuição pode verificar-se dentro dos parâmetros normais)	Normais	Normais
Anti-dsDNA	Aumentado	Normal	Normal
Elevação das enzimas hepáticas	Ausente	Ausente	Presente
Sedimento urinário ativo	Comum	Ausente	Ausente
Ácido úrico sérico (>4.9mg/dL)	Normal	Aumentado	Aumentado
Hipertensão	Pode estar presente	Presente	

(Adaptada de Barbhaiya M, et al ;Andreoli L, et al. e Stojan G, et al.(7,9,10))

3. Implicações da gravidez no LES

Estima-se que entre 15-60% das mulheres com LES têm manifestações da sua doença durante a gravidez, sendo as mais comuns as cutâneas e articulares (10,14,42).

As exacerbações podem ocorrer em qualquer idade gestacional e no pós-parto (7,9,15), porém a tendência é a ocorrerem com maior frequência durante o 3º trimestre de gestação (7).

A patofisiologia da ativação do LES durante a gestação encontra-se explanada no capítulo “*Imunofisiopatologia – Gravidez e LES*”.

Estudos randomizados controlados obtiveram resultados divergentes no que concerne à incidência de recaídas do LES durante a gravidez, isto é, se as exacerbações do LES são mais frequentes durante a gravidez (7,9,10,15). Concluiu-se que o risco de exacerbações do LES durante a gravidez em mulheres sem envolvimento renal é considerado relativamente baixo (14,20), ao contrário do que verifica em mulheres com NL ativa em que é frequente ocorrerem exacerbações severas (15).

O impacto da reativação da doença depende do seu tipo e do número de vezes em que ocorrem. O envolvimento dermatológico geralmente não interfere com a gravidez, enquanto manifestações hematológicas e renais são mais severas e o prognóstico da gravidez depende da agressividade do tratamento (15). Aproximadamente 15-30% das doentes com recidiva vão apresentar manifestações severas (9).

O envolvimento renal, hematológico e dermatológico nos 6 meses prévios à gravidez prediz o envolvimento dos mesmos sistemas durante a gravidez (17). Na tabela 12 encontram-se discriminados os fatores responsáveis pelo maior risco de exacerbação durante a gravidez (7,12,15,33).

Tabela 12: Fatores associados a exacerbações durante a gravidez

Doença ativa nos 6 meses anteriores à concepção
Antecedentes de múltiplas exacerbações
Descontinuação da HCQ durante a gravidez
Anti-dsDNA positivos no momento da concepção

(Adaptada de Stanhope TJ, et al. (15))

As manifestações clínicas e imunológicas da atividade lúpica podem ser difíceis de distinguir das alterações subjacentes à gravidez fisiológica (ver capítulo “*Gravidez: mecanismos fisiológicos e alterações no organismo materno*”). Deste modo, a tabela 13 pretende sistematizar o diagnóstico diferencial entre exacerbação do LES e alterações no organismo materno inerentes à gestação (7,9,20). Para superar esta dificuldade, as escalas de atividade do LES foram modificadas para serem aplicadas à gestação (9,10). As escalas disponíveis até ao momento são: “*Lupus Activity Index (LAI) Pregnancy*”; “*SLE Pregnancy Disease Activity Index (SLEDAI)*”; “*modified Systemic Lupus Activity Measure (mSLAM)*” (9,10).

Tabela 13: Diagnóstico diferencial entre gravidez fisiológica e LES ativo

	Gravidez	LES ativo
Sintomas constitucionais	<u>Fadiga</u> , eritema palmar, melasma, perda de cabelo, taquipneia, dispneia, dor lombar, derrames não inflamatórios do joelho, <u>cefaleias</u> , edema periférico simétrico	<u>Fadiga</u> , eritema lúpico, linfadenopatias, serosite, artrite inflamatória, <u>cefaleias</u> , Febre > 38°C
Anemia	Anemia microcítica hipocrômica (++)	Anemia hemolítica
Velocidade de sedimentação *	18-46 mm/h < 20 semanas de gestação; 30-70 mm/h ≥ 20 semanas de gestação	Aumentada
Trombocitopenia	Possível, usualmente plaquetas > 100.000. Em 8% das grávidas	Pode ou não estar presente
Sedimento urinário	Hematúria	Rara a presença de hematúria
Creatinina sérica	Diminuída	Normal ou aumentada
Proteinúria	≤ 300 mg/24 oras	Normal ou aumentada
Pressão arterial	Diminuída	Normal ou aumentada
Função hepática	Normal	Normal
Complemento	Aumentado	Normal ou diminuído
Anti-dsDNA	Negativo	Elevados

*Proteína C reativa: ainda não foi estudada (9)

(Adaptada de Andreoli L, et al.; Stojan G, et al.. e Ruiz-Irastorza G, et al)(7,9,20))

E. Gravidez: tratamento das complicações

Nas secções seguintes serão abordados o tratamento específico de recidiva do LES durante a gravidez, PE, HELLP e SAF durante a gravidez, com base nos fármacos sistematizados.

1. Exacerbação durante a gravidez

A abordagem das recidivas do LES durante a gravidez deve ser individualizada e deve ter-se em atenção a sua severidade e o tipo de órgão afetado (9).

Mulheres que engravidam num período de remissão estável do LES desenvolverão com menor probabilidade recidivas durante a gravidez (7)

Em caso de manifestações articulares e cutâneas, o fármaco de primeira linha é a HCQ (9).

Nos casos em que não é possível o controlo dos sintomas com a HCQ, os CE são o tratamento de opção (10) embora, os AINES, se usados de forma intermitente e na sua menor dose eficaz, possam ser prescritos (7).

Há necessidade uma terapêutica mais agressiva quando estamos perante uma anemia com hemoglobina < 8 gr/dl, febres prolongadas superiores a 38,5°C e hipoalbuminemia (<3gr/dL) (9). Devem ser utilizadas doses de prednisona < 20 mg/dia no tratamento de exacerbações ligeiras e doses mais elevadas ou pulsos endovenosos de metilprednisolona em complicações severas (7,9).

No caso de recidivas moderadas a severas pode-se associar um fármaco de 2ª linha com o intuito de reduzir a dose de prednisona. O fármaco de 2ª linha mais utilizado é a azatioprina cuja dose diária não deve exceder os 2 mg/kg (9).

Se ocorrerem manifestações severas, em que se prevê morte fetal se a mãe não for tratada, deve ser ponderada a utilização de ciclofosfamida, mesmo esta constituindo um fármaco contra-indicado na gravidez (9,10).

No caso de trombocitopenia utiliza-se imunoglobulinas endovenosas (9,10).

1.1. NL

O tratamento da NL deve ser agressivo com CE endovenosos e aumento da dose dos CE orais para 0,5-1 mg/kg/dia (17,20). Se necessário, o clínico deve recorrer a imunossuppressores (ciclosporina, tacrolimus, azatioprina) para o tratamento das formas proliferativas(20) e se após, o 1º trimestre a ciclofosfamida (17).

As imunoglobulinas são uma opção nos casos em que queremos protelar o parto (20).

2. PE

Quando suspeitamos de PE o tratamento preconizado é a interrupção da gravidez, ponderando a idade gestacional (3,20).

3. HELLP

O tratamento da HELLP é limitado e deve ser realizado de acordo com a idade gestacional.

Quando este ocorre após as 34 semanas de gestação, o parto deve ser induzido (9).

Se antes das 27 semanas, devemos vigiar a mãe durante pelo menos 48 a 72 horas, mas se a condição materna ou fetal se agravar, o parto deve ser induzido. Os CE parecem aumentar o número de plaquetas e, conseqüentemente, permitem o parto vaginal contudo, não diminuem a mortalidade materna (9).

4. SAF

O objetivo do tratamento nestas mulheres é reduzir/eliminar o risco de eventos trombóticos e de complicações obstétricas (7). Atualmente, a taxa de sucesso da gravidez varia entre 70-80% (22,23,29).

Como terapêutica farmacológica, dispõe-se:

Baixa dose de AAS: o AAS atua através da inibição da produção de TXA2 e favorece o desenvolvimento placentário ao aumentar os níveis de IL-3 (29). A dose recomendada é de 75-100mg diárias (21).

Heparina: pode ser utilizada a heparina de baixo peso molecular (HBPM) ou a heparina não fracionada (HNF). A HBPM permite apenas uma toma diária quando comparada com a HNF, porém o efeito da HNF é reversível com o sulfato de protamina. A heparina tem efeito anticoagulante, previne a ligação dos aPL ao trofoblasto, antagonizando o seu efeito no sinciciotrofoblasto (apoptose, invasão da decídua, produção hormonal e atividade angiogénica). *Shamonki et al.* demonstraram a ausência de depósitos de complemento em placentas de mulheres tratadas com heparina. O seu efeito anti-complemento confere vantagem à heparina comparativamente ao fondaparinux.

Anticoagulantes: não são recomendados devido ao seu efeito teratogénico.

As *guidelines* internacionais atuais recomendam (21,23,29):

AAS de baixa dose associada com HBPM ou HNF (21): *Rai et al.* demonstraram que a taxa de sucesso da associação é de 71% versus uma taxa de 42% com a utilização isolada de baixa dose de AAS. *Kutteh et al.* obtiveram taxas de sucesso semelhantes. Porém, dois estudos randomizados revelaram que quer a associação, quer o AAS isolado apresentam a mesma taxa de sucesso, de aproximadamente 80% (23).

Devido ao **elevado risco de tromboembolismo**, estas mulheres devem permanecer com HBPM ou HNF no pós-parto:

- Mulheres com aPL sem SAF: durante 7 dias (23);
- Mulheres com SAF: durante 6 semanas (23,29).

Cerca de 30% das mulheres apresenta complicações obstétricas, sendo necessária a ponderação da utilização de outras classes de fármacos (23):

- **Corticosteroides:** apenas constituem opção terapêutica na SAF se existirem outras complicações (29). Pode ser ponderada a prescrição de uma baixa dose de prednisolona (10mg/dia) no primeiro trimestre da gravidez, dado os seus efeitos na ativação do complemento (22).
- **Imunoglobulinas endovenosas:** não há evidência de melhorias com a sua utilização (21,23).
- **HCQ:** um estudo multicêntrico retrospectivo demonstrou uma redução no número de abortamentos de 81% para 19% com o uso de HCQ. Um estudo unicêntrico concluiu que o uso de HCQ aumentou a taxa de nascimentos de 57% para 67% e reduziu as complicações obstétricas. As propriedades benéficas da HCQ em mulheres com SAF estão relacionadas com o fato de esta dificultar a ligação dos aPL ao trofoblasto; o seu efeito anti-inflamatório nos neutrófilos; diminuir a ativação das plaquetas; restaura a camada protetora conferida pela anexina V. *Bertolaccini et al.* demonstraram num modelo animal o seu potencial de inibição da ativação do complemento por parte dos aPL (23).
- **Plasmaferese:** falta de evidências que comprovem os seus benefícios (22).

F. Lúpus Eritematoso Neonatal

1. LEN: considerações gerais

O LEN é uma doença rara (1:17.000-20.000 recém-nascidos), aloimune que se caracteriza por manifestações cutâneas, cardíacas, hepatobiliares, hematológicas e neurológicas (43,44).

O LEN encontra-se associado à passagem transplacentária de anticorpos maternos para o feto, após a 16ª semana de gestação, contra os antígenos RO/SSA, LA/SSB em aproximadamente 98% dos casos e, menos frequentemente, contra o antígeno U1-Ribonucleoproteínas (RNP) (45). Porém, 40-60% das mulheres que têm filhos com LEN são assintomáticas(45) e 50% destas desenvolvem uma doença autoimune em 3,15 anos, em média (43). As restantes mães apresentam mais comumente LES, Síndrome de Sjögren ou doença mista do tecido conjuntivo. Apenas 1-2% das mulheres com estes anticorpos têm filhos com LEN(45).

O LEN adquiriu o seu nome devido à semelhança clínica e histopatológica com o Lúpus Eritematoso Subagudo, sendo que as manifestações cutâneas são as mais comuns encontrando-se presentes em 70,6% (45). As lesões cutâneas geralmente surgem nas primeiras semanas de vida, 23% apresentam lesões quando nascença (43), com uma distribuição tipicamente periorbitária, perinasal e couro cabeludo. São lesões maioritariamente maculosas ou papulosas, anulares, eritematosas e descamativas. A exposição à radiação ultravioleta é fator exacerbador destas lesões. Habitualmente, curam espontaneamente e desaparecem por volta da 17ª semana de vida, o que corresponde à depuração dos anticorpos maternos do organismo do bebé (46).

As lesões cardíacas presentes em 64,7% (45) dos casos são as mais investigadas devido à sua severidade e irreversibilidade, apresentando uma taxa de mortalidade no período neonatal de aproximadamente 20-30% (44). A manifestação cardíaca mais alarmante é o bloqueio aurículoventricular (BAV) que varia desde BAV 1º. 2º ou 3º grau; porém em 20% dos casos os

bebés podem desenvolver cardiomiopatia, patologia valvular e fibroelastose endocárdica. O risco de bloqueio aurículoventricular congénito (BAVC) numa criança com LEN é de 15-30%, sendo habitualmente diagnosticado por ecografia entre as 18-24 semanas de gestação, contudo pode apenas ser detetado no período pós-natal. O risco de recorrência de LEN após uma mãe ter uma criança com BAVC é de 17-25% e o risco de um 2º filho com BAVC é de 16% (43). Deste modo, as manifestações cardíacas serão debatidas na secção seguinte.

As lesões hepatobiliares encontram-se presentes em 25% dos casos. Estes doentes podem apresentar hepatomegalia e/ou elevação das enzimas hepáticas. Estas alterações habitualmente são auto-limitadas (44). Raramente ocorre insuficiência hepática e hepatite colestática.

As manifestações hematológicas presentes em 27% dos RN mais frequentes são anemia, neutropenia e trombocitopenia. Geralmente surgem nos primeiros dois meses de vida, não necessitando de intervenção médica, exceto se sintomáticas (44).

Foram descritas manifestações neurológicas em crianças com LEN, contudo ainda não foi provado que estas se encontrem associadas aos anticorpos (46).

2. Lesões cardíacas: fisiopatologia e tratamento

Os antígenos RO, LA e U1-RNP são ribonucleoproteínas que se encontram no espaço intracelular dos tecidos afetados: pele, coração, fígado, células sanguíneas, cérebro. Deste modo, existem estudos que procuram explicar como se procede a interação anticorpo-antígeno à superfície da célula, pois não há evidência da passagem dos anticorpos através do sarcolema dos miócitos (43).

A apoptose foi um dos mecanismos propostos para explicar esta interação, uma vez que durante a apoptose os antígenos RO e LA emergem à superfície dos miócitos. A ligação do anticorpo anti-RO e anti-LA aos seus antígenos parece interferir com o processo fagocítico das células apoptóticas promovendo a libertação dos mediadores inflamatórios TGF- β e TGF- α que induzem inflamação e fibrose nas células cardíacas (43,46). A fibrose das células cardíacas tem como consequências o bloqueio da condução elétrica e fibroelastose que pode progredir para insuficiência cardíaca e hidrósia fetal (46).

A reatividade cruzada entre os anticorpos anti-RO e anti-LA com outros antígenos presentes à superfície dos miócitos é outro modelo que procura explicar a fisiopatologia destas lesões. Os recetores serotoninérgicos 5-hidroxitriptamina do tipo 4 (5-HT₄) foram propostos como alvo desta reatividade, todavia ainda não foi possível demonstrar a sua associação com o BAVC (43).

Estudos recentes em animais sugerem que os anticorpos anti-RO e anti-LA são capazes de inibir os canais de cálcio de tipo T e de tipo L nos miócitos que são importantes na atividade *pacemaker* e de condução do nódulo aurículoventricular, respetivamente, o que culmina em bradicardia sinusal e BAV (43,44).

No tratamento do BAV de 1º e 2º grau são utilizados corticosteroides como a prednisona e a metilprednisolona, que atravessam a barreira placentária. Estes parecem reverter o BAV de 1º e 2º grau (46).

Para além disso, diversos autores estão a investigar o potencial da HCQ como agente preventivo das lesões cardíacas. O resultado dos estudos defende que esta é capaz de reduzir a incidência de BAV em fetos cujas mães têm LES (44,46) porém, de acordo com alguns autores existe um risco 3.5% superior de anomalias congénitas como espinha bífida, defeito do septo interventricular, displasia da anca nestes fetos do que nos não expostos ao fármaco (47). Uma revisão sistemática meta-análise recente defende que a HCQ não está associada a este aumento nas taxas de incidência de malformações congénitas nem a complicações obstétricas (25,28).

A administração endovenosa de IgG e a plasmaferese são utilizadas a fim de impedir a passagem dos anticorpos maternos para o feto (44,46).

Os que permanecem assintomáticos até à adolescência, altura em que devido à maior carga de atividade física, iniciam episódios de síncope, podem necessitar da implantação de *pacemaker* (45).

Conclusão

A interação entre o LES e a gravidez é complexa, sendo que os estudos que incidem neste tema apresentam frequentemente resultados controversos. Ao contrário do que se defendia em meados do século XX, as mulheres com LES apresentam atualmente gestações de sucesso, não devendo a gravidez ser desaconselhada.

Os mecanismos fisiopatológicos responsáveis pelo aumento da incidência de complicações obstétricas carecem de mais estudos; todavia, à luz das evidências atuais, as complicações resultam de fenómenos de desregulação na imunidade inata e adquirida. Para além disso, com a gravidez, doenças com predomínio Th2, como é o caso do LES, tendem a agravar-se devido à estimulação estrogénica e aos seus efeitos nos linfócitos CD4+.

A relação entre o LES e a gravidez segue um modelo bidirecional em que o LES (e a SAF secundária) aumenta a incidência de complicações maternas, obstétricas e fetais e a gravidez é responsável por aumento da atividade do LES durante e após a gestação.

O sucesso destas gestações baseia-se no planeamento da gravidez por parte de uma equipa multidisciplinar composta por obstetras, reumatologistas, nefrologistas e hematologistas.

Assim, a gestação nestas mulheres tem maior probabilidade de sucesso quando estas se encontram num período de remissão do LES de pelo menos 6-12 meses. A consulta pré-conceção é fundamental para a gravidez ocorrer no momento ideal. Esta é vista como a oportunidade do clínico substituir fármacos teratogénicos, que não permitem o desenvolvimento embrionário, por fármacos seguros na gravidez capazes de controlar o aumento da atividade do LES durante a gravidez. Adicionalmente, a promoção de um estilo de vida saudável com eliminação de fatores pro-trombóticos não deve ser esquecida, uma vez que uma percentagem significativa das mulheres com LES apresentam SAF secundária, logo encontram-se num estado hipercoagulável.

Quando a mulher apresenta antecedentes de NL ativa, acidente vascular cerebral recente, entre outros, a gravidez deve ser adiada. Para tal, os métodos contraceptivos que se encontram disponíveis para a população geral podem ser utilizados nestas mulheres. Apenas se deve ter especial cuidado na utilização de terapêutica hormonal combinada devido à presença de estrogénios. Um grupo especial de mulheres não deve engravidar devido ao elevado risco de mortalidade, nomeadamente as mulheres com lesão de órgão-alvo severa como hipertensão pulmonar ou doença renal crónica.

Durante a gravidez, estas mulheres devem ser alvo de consultas mais frequentes do que a população geral a fim de detetar precocemente eventuais complicações como exacerbação do LES e PE. É de especial importância, o estabelecimento de um diagnóstico diferencial seguro entre alterações fisiológicas normais inerentes à gravidez, exacerbação do LES (nefrite lúpica), pré-eclâmpsia e HELLP uma vez que, o tratamento de cada uma delas é diferente e as consequências podem ser nefastas com morte fetal e materna.

Foram realizados estudos de comparação entre as mulheres com LES com o objetivo de determinar se alguma população dentro do LES possui maior risco de complicações. Foi estipulado que as principais complicações ocorrem em nulíparas (exceto a trombose) e que mulheres com a forma de lúpus cutâneo possuem menos complicações que as mulheres com LES e uma idade gestacional mais elevada no momento do parto.

De salientar, que o LES não é uma doença de transmissão hereditária. As futuras mães devem ter consciência que a probabilidade do seu descendente vir a desenvolver LES é baixa. Ainda assim, o médico é responsável por informá-las que o seu bebé pode vir a desenvolver lúpus neonatal. O LN ocorre nos filhos de mulheres com anticorpos anti-Ro e/ou anti-La. As principais manifestações do LN são transitórias e ligeiras, com exceção do bloqueio cardíaco congénito. O bloqueio cardíaco congénito deve ser detetado precocemente a fim de se estabelecer um tratamento eficaz.

Referências Bibliográficas

1. Perricone C, De Carolis C, Perricone R. Pregnancy and autoimmunity: A common problem. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2012;26(1):47–60.
2. Reynolds JA, Bruce IN. Topical Reviews Overview of the management of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res UK*. 2013;(Topical Reviews No2):1–12.
3. Yamamoto Y, Aoki S. Systemic lupus erythematosus: strategies to improve pregnancy outcomes. *Int J Womens Health*. 2016;8:265–72.
4. Khamashta MA. Systemic lupus erythematosus and pregnancy. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2006;20(4):685–94.
5. Mecacci F, Bianchi B, Pieralli a, Mangani B, Moretti a, Cioni R, et al. Pregnancy outcome in systemic lupus erythematosus complicated by anti-phospholipid antibodies. *Rheumatology (Oxford)*. 2009;48(3):246–9.
6. Carp HJA, Selmi C, Shoenfeld Y. The autoimmune bases of infertility and pregnancy loss. *J Autoimmun*. 2012;38(2–3):J266–74. 6
7. Andreoli L, Fredi M, Nalli C, Reggia R, Lojacono A, Motta M, et al. Pregnancy implications for systemic lupus erythematosus and the antiphospholipid syndrome. *J Autoimmun*. 2012;38(2–3):J197–208.
8. Brucato A, Cimaz R, Caporali R. NIH Public Access. *Natl Inst Heal*. 2013;40(1):27–41.
9. Stojan G, Baer AN, Stojan G. Flares of systemic lupus erythematosus during pregnancy and the puerperium : prevention , diagnosis and management. *Expert Rev Clin Immunol*. 2012;8(5):439–53.
10. Barbhaiya M, Bermas BL. Evaluation and management of systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis during pregnancy. *Clin Immunol*. 2013;149(2):225–35.
11. Gluhovschi C, Gluhovschi G, Petrica L, Velciov S, Gluhovschi A. Pregnancy Associated with Systemic Lupus Erythematosus : Immune Tolerance in Pregnancy and Its

- Deficiency in Systemic Lupus Erythematosus — An Immunological Dilemma. *J Immunol Res.* 2015;11.
12. Piccinni M, Lombardelli L, Logiodice F, Kullolli O, Parronchi P, Romagnani S. How pregnancy can affect autoimmune diseases progression? *Clin Mol Allergy.* 2016;14:1–9.
 13. Guerin LR, Prins JR, Robertson SA. Regulatory T-cells and immune tolerance in pregnancy: A new target for infertility treatment? *Hum Reprod Update.* 2009;15(5):517–35.
 14. Moroni G, Ponticelli C. Pregnancy in women with systemic lupus erythematosus (SLE). *Eur J Intern Med.* 2016;32:7–12.
 15. Stanhope TJ, White WM, Moder KG, Smyth A, Garovic VD. Obstetric Nephrology : Lupus and Lupus Nephritis in Pregnancy. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2012;7(12):2089–99.
 16. Rekvig OP, Van Der Vlag J. The pathogenesis and diagnosis of systemic lupus erythematosus: Still not resolved. *Semin Immunopathol.* 2014;36(3):301–11.
 17. Lazzaroni MG, Dall’Ara F, Fredi M, Nalli C, Reggia R, Lojacono A, et al. A comprehensive review of the clinical approach to pregnancy and systemic lupus erythematosus. *J Autoimmun.* 2016;74:106–17.
 18. Apostolopoulos D, Yik-Bun Hoi A. Systemic lupus erythematosus. *Aust Fam Physician.* 2013;42(10):696–700.
 19. Hamed HO, Ahmed SR, Alzolibani A, Kamal MM, Mostafa MS, Gamal RM, et al. Does cutaneous lupus erythematosus have more favorable pregnancy outcomes than systemic disease? A two-center study. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2013;92(8):934–42.
 20. Ruiz-Irastorza G, Khamashta MA. Lupus and pregnancy: Integrating clues from the bench and bedside. *Eur J Clin Invest.* 2011;41(6):672–8.
 21. Negrini S, Pappalardo F, Murdaca G, Indiveri F, Puppo F. The antiphospholipid

- syndrome: from pathophysiology to treatment. *Clin Exp Med*. 2016;1–11.
22. Khamashta M, Taraborelli M, Sciascia S. Antiphospholipid syndrome. *Best Pract Res Clin Rheumatol* [Internet]. 2016;30(1):133–48.
 23. Schreiber K, Hunt BJ. Pregnancy and Antiphospholipid Syndrome. *Semin Thromb Hemost*. 2016;42(7):780–8.
 24. Taraborelli M, Andreoli L, Tincani A. Much more than thrombosis and pregnancy loss: The antiphospholipid syndrome as a “systemic disease.” *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2012;26(1):79–90.
 25. Meroni PL. Prevention & treatment of obstetrical complications in APS: Is hydroxychloroquine the Holy Grail we are looking for? *J Autoimmun*. 2016;75:1–5.
 26. Pons-estel GJ, Andreoli L, Scanzi F, Cervera R, Tincani A. The antiphospholipid syndrome in patients with systemic lupus erythematosus. *J Autoimmun*. 2016;
 27. Giles I, Rahman A. How to manage patients with systemic lupus erythematosus who are also antiphospholipid antibody positive. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2009;23(4):525–37.
 28. Sciascia S, Hunt BJ, Talavera-Garcia E, Lliso G, Khamashta MA, Cuadrado MJ. The impact of hydroxychloroquine treatment on pregnancy outcome in women with antiphospholipid antibodies. *Am J Obstet Gynecol*. 2016;214(2):273e1-273e8.
 29. Kutteh WH. Antiphospholipid antibody syndrome and reproduction. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2014;26(4):260–5.
 30. Cervera R, Balasch J. Autoimmunity and recurrent pregnancy losses. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2009;39(3):148–52.
 31. Oku K, Amengual O, Atsumi T. Pathophysiology of thrombosis and pregnancy morbidity in the antiphospholipid syndrome. *Eur J Clin Invest*. 2012;42(10):1126–35.
 32. Borchers AT, Naguwa SM, Keen CL, Gershwin ME. The implications of autoimmunity

- and pregnancy. *J Autoimmun.* 2010;34(3):J287–99.
33. Pelusa HF, Pezzarini E, Basiglio CL, Musuruana J, Bearzotti M, Svetaz MJ, et al. Antiphospholipid and antioangiogenic activity in females with recurrent miscarriage and antiphospholipid syndrome. *Ann Clin Biochem An Int J Biochem Lab Med.* 2016;0(0):1–7.
 34. Cheng S, Wang H, Zhou H. The Role of TLR4 on B Cell Activation and Anti- β 2 GPI Antibody Production in the Antiphospholipid Syndrome. 2016;2016.
 35. Marder W, Littlejohn EA, Somers EC. Pregnancy and autoimmune connective tissue diseases. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2016;30(1):63–80.
 36. Xie H, Sheng L, Zhou H, Yan J. The role of TLR4 in pathophysiology of antiphospholipid syndrome-associated thrombosis and pregnancy morbidity. *Br J Haematol.* 2014;164(2):165–76.
 37. Clowse MEB, Chakravarty E, Costenbader KH, Chambers C, Michaud K. Effects of infertility, pregnancy loss, and patient concerns on family size of women with rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2012;64(5):668–74.
 38. Oku K, Nakamura H, Kono M, Ohmura K, Kato M, Bohgaki T, et al. Complement and thrombosis in the antiphospholipid syndrome. *Autoimmun Rev.* 2016;15(10):1001–4.
 39. Østensen M, Förger F. How safe are anti-rheumatic drugs during pregnancy? *Curr Opin Pharmacol.* 2013;13(3):470–5.
 40. Pagani G, Reggia R, Andreoli L, Prefumo F, Zatti S, Lojacono A, et al. The role of second trimester uterine artery Doppler in pregnancies with systemic lupus erythematosus. *Prenat Diagn.* 2015;35(5):447–52.
 41. Mankee A, Petri M, Magder LS. Lupus anticoagulant, disease activity and low complement in the first trimester are predictive of pregnancy loss. *Lupus Sci Med*

- [Internet]. 2015;2(1):e000095.
42. Wallenius M, Salvesen K, Daltveit AK, Skomsvoll JF. Systemic lupus erythematosus and outcomes in first and subsequent births based on data from a national birth registry. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2014;66(11):1718–24.
 43. Teixeira VAS, Gonçalo M. Lupus eritematoso neonatal-revisão da fisiopatologia e implicações clínicas. *Acta Reumatol Port*. 2012;37(4):314–23.
 44. Klein-Gitelman MS. Neonatal Lupus: What We Have Learned and Current Approaches to Care. *Curr Rheumatol Rep*. 2016;18(60):1–6.
 45. Lun Hon K, Leung AKC. Neonatal lupus erythematosus. *Autoimmune Dis*. 2012;1(1).
 46. Johnson B. Overview of neonatal lupus. *J Pediatr Heal Care*. 2014;28(4):331–41.
 47. Diav-Citrin O, Blyakhman S, Shechtman S, Ornoy A. Pregnancy outcome following in utero exposure to hydroxychloroquine: A prospective comparative observational study. *Reprod Toxicol*. 2013;39:58–62.