

LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO E GRAVIDEZ

Ana Marcela Ribeiro¹

Laísila Ácsa Lima de Oliveira¹

Prof. Me. Neusa Mariana Costa Dias²

RESUMO

O Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) é uma doença auto-imune multissistêmica que afeta predominantemente mulheres jovens, de causa desconhecida, é caracterizada pela presença de vários auto anticorpos. O LES ocorre predominantemente em mulheres na idade reprodutiva, constituindo um risco para complicações materno-fetais, como o aborto, pré- eclampsia, agudização da doença e outros. A gravidez é de grande risco para a mãe e para o feto, por isso deve ser planejada. Para que isso ocorra à doença deve estar estável há pelo menos seis meses, sendo importante o acompanhamento da paciente antes e durante toda a gestação para um melhor prognóstico. No entanto, é contra indicado gravidez na paciente portadora de lúpus. Este pretende realizar uma revisão literária sobre o assunto com o objetivo de tratar do LES na gestação. Com intuito de descrever as características clínicas, diagnósticas e terapêuticas do LES na gravidez.

PALAVRAS-CHAVE: Lúpus Eritematoso Sistêmico, gravidez, Lúpus Eritematoso Neonatal.

ERYTHEMATOSUS LUPUS AND PREGNANCY

ABSTRACT

Systemic lupus erythematosus (SLE) is a multisystem autoimmune disease that predominantly affects young women of unknown cause, is characterized by the presence of several autoantibodies. SLE occurs predominantly in women of reproductive age and is a risk for maternal and fetal complications, such as miscarriage, preeclampsia, worsening of disease, and others. Pregnancy is a big risk for the mother and the fetus, so it must be planned. For this to occur the disease should be stable for at least six months, it is important to monitor the patient before and throughout pregnancy to a better prognosis. However, pregnancy is contraindicated in a patient with lupus. This intends to conduct a literature review on the subject in order to treat SLE during pregnancy. In order to describe the clinical, diagnostic and therapeutic features of SLE in pregnancy.

PALAVRAS-CHAVE: Lupus erythematosus, Pregnancy, Neonatal Lupus Erythematosus.

1. INTRODUÇÃO

O sistema imunológico ativo apresenta-se em todos os indivíduos. Essa capacidade que o sistema imune tem faz com que o corpo monte uma resposta eficaz contra qualquer antígeno eliminando assim o elemento “estranho”. No entanto, este, falha algumas vezes, em reconhecer o próprio organismo provocando as chamadas doenças autoimunes, sendo assim esta é uma doença criada contra o próprio corpo (VIANNA *et al.*, 2010).

Entre as diversas doenças autoimunes existentes despertou interesse o Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES), sendo uma doença reumática, de causa desconhecida, embora existam várias teorias que vão desde fatores genéticos, presença de processos virais, uso de drogas, fatores hormonais ou ambientais, podendo atingir qualquer órgão do sistema. (SURITA, *et al.*, 2003; MATEUS, *et al.*, 2003).

No LES o sistema imune ataca o próprio tecido e as células do corpo que resulta em inflamação e dano do tecido. Ocorre predominantemente em mulheres na fase reprodutiva numa proporção de dez mulheres para um homem em estudos norte-americanos. O LES pode ocorrer em qualquer parte do mundo e em todas as etnias (SURITA, *et al.*, 2003; MATEUS, *et al.*, 2003).

O LES foi descrito pela primeira vez em 1833 por Brett. Durante muito tempo acreditou-se tratar de uma doença dermatológica crônica. Em 1872, Kaposi descreveu algumas das manifestações sistêmicas do Lúpus. (GALINDO *et al.*, 2010). O médico Pierre Cazenave constatou em várias pessoas lesões na face avermelhadas que cobriam o nariz e as bochechas causando feridas. Comparando-as com mordidas de lobos, dando assim o nome da doença de Lúpus eritematoso (lúpus = lobo; eritematoso = vermelho) (Figura 1) (ZERBINI e FIDELIX, 1989).



Figura 1: Paciente com Lúpus Eritematoso Sistêmico.
Fonte: EBLEDAR, 2014

Segundo Robbins (2000), o LES é caracterizado por uma gama desnorteante de auto-anticorpos, principalmente os anticorpos antinucleares (AAN). A existência de um número ilimitado de anticorpos nesses pacientes contra autoconstituintes indica que no LES há uma falha dos mecanismos reguladores que mantém a autotolerância.

Foram identificados auto-anticorpos contra vários componentes nucleares e citoplasmáticos da célula, que não são específicos para o órgão e espécie, além disso, existe um terceiro grupo de anticorpos contra antígenos da superfície celular dos elementos sanguíneos, tendo estes grande importância patogênica. Os complexos imunes formados a partir desses auto-anticorpos e seus antígenos específicos são responsáveis pela glomerulonefrite, a artrite e a vasculite envolvendo pequenas artérias em todo o corpo. Anemia hemolítica e trombocitopenia são causadas por auto-anticorpos contra eritrócitos e plaquetas, respectivamente. (Robbins 2000; ABBAS *et al.*, 2008).

De acordo com Font *et al.* (2003), vários fatores podem desencadear os sintomas da doença, como: o estresse emocional e físico, gravidez, medicamentos, estrógenos, infecções intercorrentes e luz ultravioleta da irradiação solar. Segundo Zerbini e Fidelix (1989) apesar de variar de pessoa para pessoa os principais sintomas da doença em ordem de incidência geralmente são: artrite, febre, problemas na pele, tais como vermelhidão em “asa de borboleta”, fotossensibilidade, queda de cabelo, fenômeno de Raynaud

(coloração de mãos e pés), feridinhas no nariz e na boca, cansaço, perda de peso, problemas renais, problemas pulmonares, problemas cardíacos, aumento de gânglios, depressão, complicações neurológicas e psicóticas.

Alterações das concentrações de estrogênio, progesterona, glicocorticoides e prolactina provocadas pela gravidez, influenciam a produção de citocinas, que promove uma resposta imunológica materna com predominância de linfócitos T helper tipo 2 (Th2). Nas grávidas com LES, esta resposta fisiológica encontra-se alterada, sendo menos evidente esse predomínio Th2 (LISBOA, 2014).

Os estrogênios tem um papel importante na etiologia desta doença. Isso decorre das seguintes considerações: a) incidência do sexo feminino; b) diminuição da predominância do sexo feminino em momentos em que não há concentrações elevadas de estrógenos, ou seja, antes da menarca e após a menopausa; c) exacerbação da doença no período pós-parto ou a administração de contraceptivos orais; d) pacientes do sexo masculino com síndrome de Klinefelter (XXY genótipo) e LES têm um perfil hormonal semelhante ao de mulheres com a doença e, e) estudos com modelos animais (NZB / NZW) confirmou que a administração de estrogênio acelera doença nas fêmeas, enquanto a testosterona atrasa o desenvolvimento da condição. Estes dados sugerem que pacientes com lúpus pode estar sob uma situação de hiperestrogenismo produzido talvez por alteração do metabolismo deste hormônio (FONT *et al.*, 2003).

No passado, as mulheres com LES eram advertidas para evitar a gravidez devido às complicações maternas e fetais. Na década de 1950, a gravidez ocorria somente em uma paciente entre 1.500 portadoras de LES e esse baixo número era relacionado com as exacerbações da doença, morte fetal e até morte materna. No entanto, com o passar dos anos, graças a um melhor conhecimento da doença, dos seus aspectos imunológicos, e a uma intervenção multidisciplinar perante o LES foi possível obter excelentes resultados de gestações de mulheres com LES (CRUZ, 2009).

As novas técnicas desenvolvidas para detecção de auto-anticorpos e drogas imunossupressoras com menor toxicidade aumentou a qualidade e expectativa de vida das portadoras do LES, aumentando consequentemente a frequência de gestações em mulheres portadoras do lúpus. Sendo assim o foco

das atenções passou a se concentrar em duas questões: o que a gestação causa na evolução da doença e como esta compromete a gestação (SURITA *et al.*, 2003).

No entanto, a dificuldade na compreensão do processo etiológico e fisiopatológico relacionado a essa doença dificulta o diagnóstico e o tratamento específico para essa doença, por isso é extremamente importante o conceito criterioso apoiado em conhecimento científico e pesquisas laboratoriais do Lúpus Eritematoso Sistêmico. Sendo assim o objetivo desse estudo é tratar de aspectos gerais do LES e LES na gestação. Com intuito de descrever as características clínicas, diagnósticas e terapêuticas do LES.

2. METODOLOGIA

Trata-se de um estudo do tipo bibliográfico, o qual se refere ao levantamento, seleção e documentação de bibliografias publicada sobre o assunto que está sendo pesquisado em livros, revistas e artigos ,com o intuito de colocar o pesquisador em contato direto com todo material escrito sobre o mesmo (LAKATOS; MARCONI, 2001).

Após a definição do tema foi realizada uma busca em bases de dados virtuais em saúde, especificamente no PUBMED, Scielo e Google Acadêmico. Os artigos utilizados estão em inglês, espanhol e português, e foram publicados entre os anos de 1983 a 2014. Para tanto, foram utilizados os descritores: Lúpus Eritematoso Sistêmico, gravidez, Lúpus Eritematoso Neonatal.

O passo seguinte foi uma leitura exploratória das publicações e seleção do material, fez-se a leitura analítica selecionada do mesmo, que possibilitou a organização das ideias por ordem de importância e a sintetização destas que visaram à fixação das ideias essenciais para a solução do problema da pesquisa.

A partir das anotações da tomada de apontamentos, foram confeccionados fichamentos e resumos no Microsoft Word, que objetivaram a identificação das obras consultadas, o registro do conteúdo das obras, dos comentários acerca das obras e ordenação dos registros. Em seguida partiu-se para a construção do referencial teórico da pesquisa.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1 Aspectos Imunológicos e Patogênese

O LES é uma doença de origem desconhecida que envolve diferentes sistemas do organismo, caracterizada pela formação de autoanticorpos, deposição de imunocomplexos e oclusão de pequenos vasos em órgãos variados. A deposição vascular de imunocomplexos leva à ativação da cascata do complemento, gerando vasculite. As manifestações clínicas mais comuns são poliartrite, erupção cutânea, febre e desordens neuropsiquiátricas. Anormalidades imunológicas são bastante frequentes, particularmente a presença de anticorpos AAN (BIGOLIN *et al.*, 2000).

Os anticorpos do LES são dependentes de células T auxiliares específicos para componentes nucleares. Não se sabe se o primeiro defeito patogênico é a falha na tolerância periférica ou central nos linfócitos B, linfócitos T auxiliares ou em ambos. Acredita-se que os antígenos que desencadeiam produção de auto-anticorpos são liberados de células apoptóticas, o que mostra uma razão para a exposição à luz ultravioleta que desencadeia a apoptose exacerbando a doença. Uma opção para a patogenia da doença seria que as células apoptóticas não são removidas totalmente, e assim resultando na persistência de antígenos. Junto com a falha na auto-tolerância, que resulta na produção de anticorpos contra proteínas nucleares e também a formação de complexos imunes. Fatores genéticos também estão relacionados com a doença e contribuem com isso (ABBAS *et al.*, 2008).

Os requisitos para a ativação e resposta de células B auto-reativas parecem ser semelhantes às das células B normais. Células T induzem ativação de linfócitos B nos centros germinativos. Essas células após mutação somática, mudança de classe de anticorpo e seleção clonal produzem IgGs (Imunoglobulinas G) que são liberadas na circulação. Os anticorpos após ligação com antígenos formam complexos imunes. Apesar do sistema complemento para a absorção e depuração dos complexos imunes, os complexos imunes acumulam em vasos sanguíneos de órgãos, como os rins. O acúmulo de complexos imunes induzem inflamação local, através da

ativação do sistema complemento e/ou ligação de receptores Fc, que desencadeiam à desgranulação de mastócitos e a infiltração de neutrófilos e macrófagos (Figura 2) (ABBAS *et al.*, 2008; CARROLL, 2004).

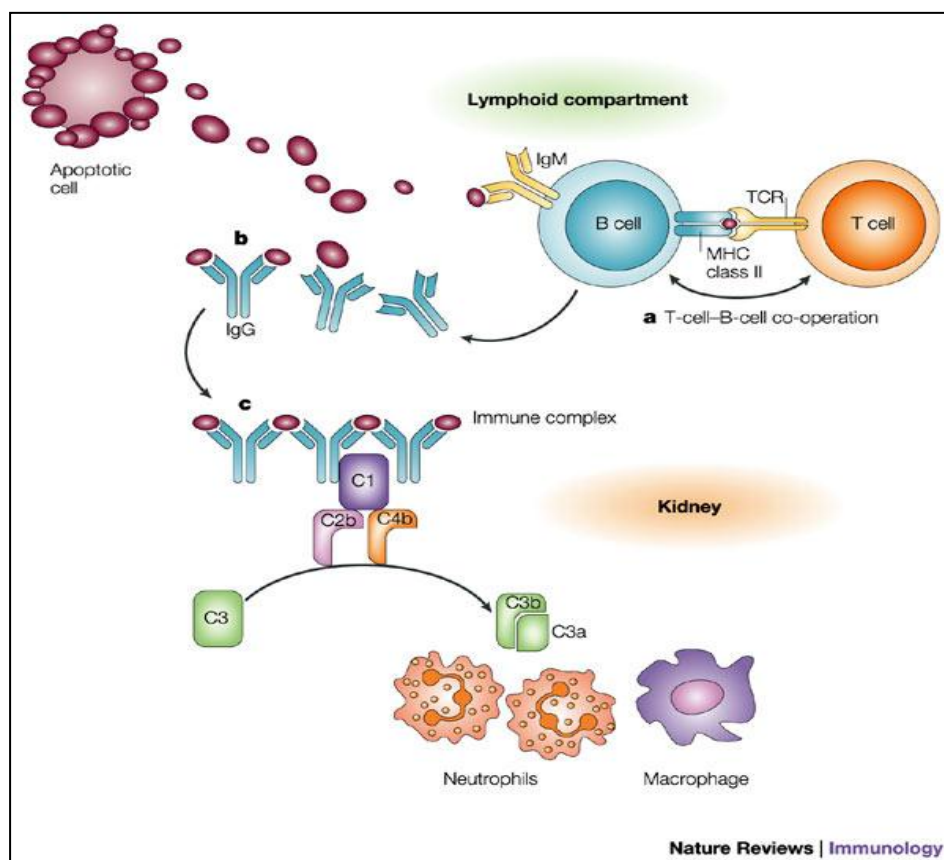


Figura 2: Patogênese mediada por auto-anticorpos do lúpus eritematoso sistêmico. (CARROLL, 2004)

C, componente do complemento; TCR, receptor de célula T

O risco relativo para pessoas com HLA-DR2 ou HLA-DR3 é de 2 a 3 % e se ambos estiverem presentes o risco é de 5%. Cerca de 10% dos casos de pacientes com LES possuem deficiências nas proteínas da via clássica, principalmente na C1q, C2 e C4. Essas deficiências podem resultar em uma má remoção dos complexos imunes e de células apoptóticas. Alguns estudos feitos em camundongos também mostram um papel para as proteínas dos complementos em mostrar antígenos próprios e em manter a tolerância dos linfócitos B. Os linfócitos do sangue periférico dos pacientes com LES mostram uma evidência de grande produção e resposta a Interferons (IFNs) tipo 1, o envolvimento desta citocina com a origem da doença é desconhecido. Alguns estudos sugerem que receptores semelhantes à Toll pelo RNA e DNA podem ter um papel na ativação de células B e com isso produzir anticorpos contra estes ácidos nucleicos e nucleoproteínas (ABBAS *et al.*, 2008).

Muitos auto-anticorpos diferentes são encontrados em pacientes com LES. Os mais frequentes são os AAN, particularmente os anti-DNA; outros incluem anticorpos contra ribonucleoproteínas, histonas e antígenos nucleolares, conforme apresentado na (Tabela 1) (ROBBINS, 2000).

Tabela 1. Anticorpos Antinucleares no LES

Natureza do Antígeno	Sistema de Anticorpos	LES
Muitos antígenos nucleares (DNA, RNA e proteína)	AAN genérico (IF indireta)	>95%
DNA nativo	Anti-DNA de duplo filamento	40-60
Histonas	Anti-histona	50-70
Proteínas centrais de pequenas partículas de ribonucleoproteína nuclear (antígeno de Smith)	Anti-Sm	20-30
Ribonucleoproteína (U1RNP)	Anti-RNP nuclear	30-40
RNP	SS-A (Ro)	30 -50
RNP	SS-B (La)	10-15
Topoisomerase I do DNA	Scl-70	<5
Proteínas centroméricas	Anticentrômero	<5
Histidil –t-RNA-sintetase	Jo-1	<5

Fonte: Adaptado de ROBBINS, 2000.

Anticorpos anti-neuronais podem também ser produzidos, com efeitos diretos nas células cerebrais, alterando sua função. Várias citocinas como a interleucina-1, interleucina-6 e IFN- γ podem estar com seus níveis aumentados e também agir diretamente sobre os neurônios, interferindo na sua função. Especula-se que a ativação do Sistema Imunológico possa resultar em alterações em neurotransmissores e, conseqüentemente em comportamentos (VENUTUTUPALLI, 2011).

3.1.1 Síndrome Anti- fosfolípídea (SAAF)

Pacientes com LES tem uma serie de outros auto-anticorpos alem dos AAN. Alguns se voltam contra proteínas que formam complexos com fosfolípidios. Nos últimos anos há um interesse nesses anticorpos anti-fosfolípidios. Estes estão presentes em 40 a 50 % dos casos de LES. Vários substratos protéicos foram implicados, como a proteína C, protrombina, anexia V, proteína S e B2-glicoproteína, anticorpos contra o complexo fosfolípídeo- B2 se liga ao antígeno cardiolipina, que é usado na sorologia da sífilis, fazendo com que pacientes com LES possam tem um resultado falso-positivo para sífilis. Estes anticorpos também podem interferir nos testes de coagulação. Por isso, esses têm complicações a um estado pró-coagulante, que apresentam trombooses que podem estar associadas a abortos espontâneos. Essas manifestações clinicas, denominam a síndrome de anticorpos anti-fosfolipidio. O SAAF faz com que o risco seja maior e causam varias complicações materno-fetais como o tromboembolismo, pré-eclâmpsia/eclâmpsia, aborto espontâneo, morte fetal (ROBBINS,2000; WITTER, 2007).

3.2 Características Clínicas

O LES evolui com períodos de atividade e remissão. O comprometimento de diversos órgãos ou sistemas pode ocorrer de forma simultânea ou sequencial. Queixas constitucionais como adinamia, mal-estar, fadiga, perda de peso e febre são frequentemente observadas na fase ativa da doença (SATO, 2008).

As principais manifestações clínicas são erupções, artrite e glomerulonefrite (Figura 3), anemia hemolítica, a trombocitopenia e SNC (ABBAS *et al.*,2008). Na fase inicial, geralmente os sistemas acometidos com maior frequência são o ósteo-articular e o cutâneo, e, de forma mais grave, o renal e Sistema Nervoso Central (SNC) (ANDRADE *et al.*, 2010).

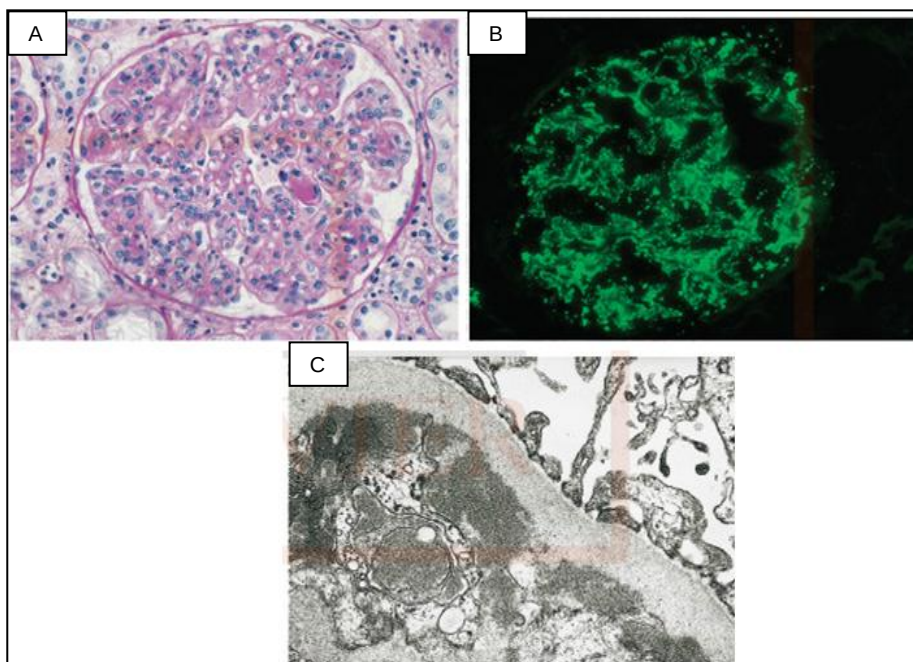


Figura 3 (Glomerulonefrite LES): A: Micrografia óptica mostra inflamação neutrofílica. B: Imunofluorescência mostra depósitos grosseiros (granulares) de complexos antígeno-anticorpo ao longo da membrana basal. C: Micrografia eletrônica mostra depósitos grosseiros (granulares) de complexos antígeno-anticorpo ao longo da membrana basal. Adaptado de ABBAS *et al.*, 2008

3.2.1. Características Clínicas na Gravidez

A fertilidade da mulher portadora de LES é normal e a gravidez deve ser planejada. A gravidade da doença e a toxicidade das drogas precisam ser consideradas, sendo a gravidez desaconselhada quando houver manifestação clínica da doença (BORBA *et al.*, 2008). Conforme Amadatsu *et al.* (2009), existe associação entre o período da gravidez e maior incidência de atividade da doença (21 a 68%), principalmente no segundo trimestre da gestação e no puerpério.

Segundo Araujo (2004), 50% de todas as gestações com LES são completamente normais, 25% geram bebês prematuros e 25% correspondem à perda do feto, por aborto espontâneo ou morte do bebê. A mortalidade perinatal é essencialmente mais elevada em portadoras cujo LES encontra-se em nível severo e mal controlado. As pacientes gestantes com LES devem ser acompanhadas de forma individualizada e todas as gestações devem ser consideradas de alto risco, necessitando de acompanhamento multidisciplinar, até o puerpério, por causa da possibilidade de exacerbação da doença (BORBA *et al.*, 2008).

Algumas características clínicas que podem se manifestar na paciente lúpica durante a gravidez são: hipertensão arterial previa sem diagnóstico etiológico em mulheres jovens, restrição de crescimento intra uterino grave sem causa definida, alterações hematológicas sem diagnóstico, pré-eclâmpsia precoce, nefrite lúpica com primeira manifestação no período gestacional, hematúria dismórfica, óbito fetal, antecedente de perda gestacional e síndrome antifosfolípide deverão ser investigados, para o diagnóstico do LES (SURITA, *et al.*, 2004).

Durante a gravidez pode ocorrer eritema palmar e facial, artralgias e elevação dos níveis de VHS (Velocidade de Hemossedimentação), dificultando a caracterização da doença. A presença do anti-dsDNA e/ou elevação da sua concentração e consumo do complemento podem auxiliar na diferenciação entre atividade de doença e a pré-eclâmpsia. Pacientes com anticorpos antifosfolípidos têm maior risco de pré-eclâmpsia, abortos, partos pré-maturos e retardo no crescimento fetal. É importante a pesquisa dos anticorpos antifosfolípidos, anti-Ro/SSA e anti-La/SSB em virtude da possibilidade da ocorrência da síndrome antifosfolípica e do LES neonatal, respectivamente. (BORBA *et al.*, 2008).

Algumas das contra-indicações para a gravidez na mulher com LES, são hipertensão pulmonar severa, doença restritiva pulmonar severa, insuficiência renal crônica, pré-eclâmpsia ou HELLP (hemólise, enzimas hepáticas elevadas e plaquetas baixas) prévios mesmo quando tratada com aspirina ou heparina, AVC nos 6 meses anteriores, agudização do LES nos 6 meses anteriores e insuficiência cardíaca (RUIZ-IRASTORZA, 1996)

Estudos demonstram uma maior incidência do retardo do crescimento fetal, um aumento de partos prematuros, uma maior prevalência de hipertensão arterial sistêmica e diabetes gestacional em pacientes portadoras de LES (BORBA *et al.*, 2008).

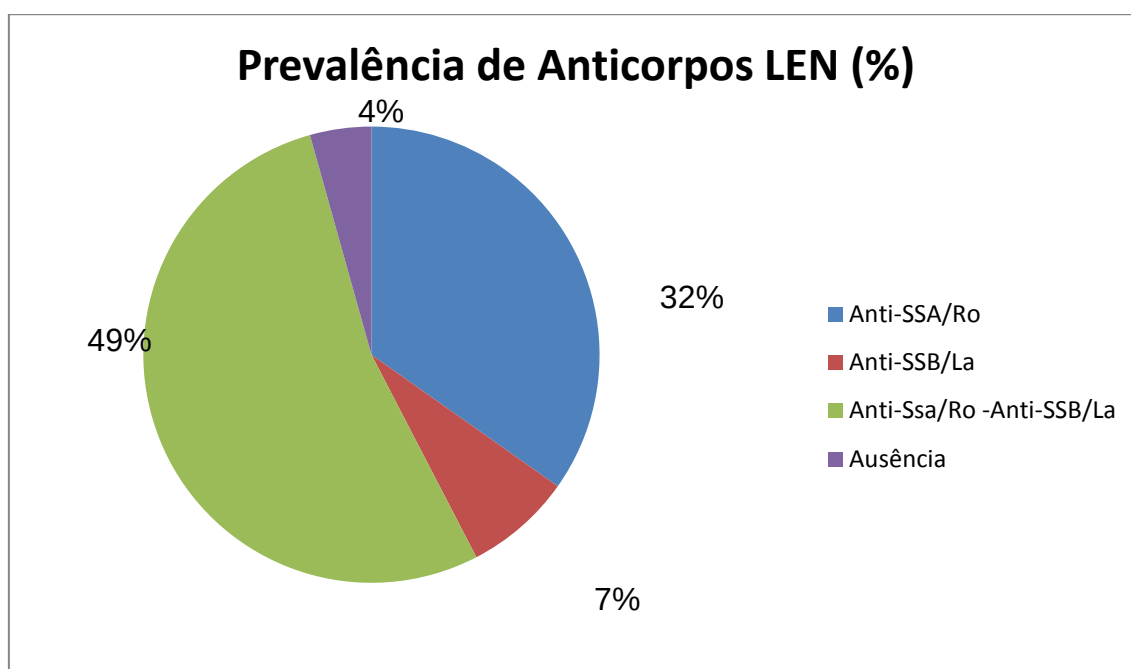
Os níveis de estrogênio aumentados durante o período gestacional pode indicar uma possível explicação para o aumento do risco de agudizações lúpicas nesta fase, dado que os estrogênios podem aumentar a reatividade imunológica (LISBOA, 2014)

A frequência da reativação do LES no decorrer da gestação tem diminuído nos últimos 30 anos, tornando-se próximo a ocorrência fora da gestação. (LOCKSHIN, 1989). Dentre os fatores que contribuem para isso, podem-se citar: melhor controle clínico pré-gestacional, orientação quanto ao planejamento familiar, aguardando-se período de doença em remissão para que se programe a gestação e seguimento clínico mais próximo das mulheres com desejo da gestação. No entanto, quando há uma necessidade dessas mulheres realizarem a fertilização *in vitro*, há um aumento no risco da reativação do LES, devido o envolvimento da manipulação hormonal (GUBALLA *et al.*, 2000).

Deve-se ressaltar também que quando há acometimento renal, o prognóstico materno e fetal é pior: há um aumento na dificuldade de engravidar, risco de reativação da doença, maior risco de aborto e pré-eclâmpsia (JULKUNEM *et al.*, 1993).

O Lúpus neonatal (LEN) é uma doença autoimune rara, associada à transferência de auto-anticorpos maternos anti-Ro (SS-A), anti-La (SS-B), para o feto. O LEN manifesta-se clinicamente por alterações hepáticas, cutâneas, cardíacas e hematológicas. Com o desaparecimento dos anticorpos da circulação as manifestações clínicas desaparecem até os oito meses de vida. No LEN a manifestação clínica mais grave é o bloqueio auriculoventricular completo congênito, que é considerado permanente. (CARVALHO, 2005; KIM, 2001; COELHO, 2007)

A incidência de LEN é de cerca de 1:12500 nados vivos na população com presença de anticorpos anti-SSA/Ro e/ou anti-SSB/La e essa frequência é maior na população de mães com LES que possuam esses anticorpos. (CARVALHO, 2005; MINTZ, 1986). O gráfico abaixo é representativo da prevalência de anticorpos no LEN.

Gráfico 1.

Deve ser avaliado em todas as gestantes se há presença desses anticorpos durante a gestação. As gestantes cujo resultado for positivo para ao menos algum desses anticorpos, elas devem ser submetidas à ecocardiográfica fetal a partir da 24ª semanas de gestação para o diagnóstico de alterações da condução (bloqueio átrio-ventricular). Os sintomas podem aparecer na nascença, após duas semanas, entre duas a quatro semanas ou após quatro semanas (SURITA, *et al.*, 2004).

3.3 Diagnóstico Clínico e Laboratorial

Para se estabelecer o diagnóstico do LES são utilizados os critérios da American College of Rheumatology (ACR), associação americana que estabeleceu em, 1971, e revisou em 1982, que deve conter pelo menos quatro critérios dos onze apresentados (SATO *et al.*, 2002; VIANNA *et al.*, 2010):

- Eritema malar: lesão eritematosa fixa em região malar, plana ou em relevo.
- Lesão discóide: lesão eritematosa, infiltrada, com escamas queratóticas aderidas e tampões foliculares, que evolui com cicatriz atrófica e discromia.

- Fotossensibilidade: exantema cutâneo, como reação não usual à exposição à luz solar, de acordo com a história do paciente ou conforme observado pelo médico.
- Úlceras orais/nasais: úlceras orais ou nasofaríngeas, usualmente indolores, observadas pelo médico.
- Artrite: artrite não erosiva envolvendo duas ou mais articulações periféricas, caracterizadas por dor e edema ou derrame articular.
- Serosite: pleurite (caracterizada por história convincente de dor pleurítica ou atrito auscultado pelo médico ou evidência de derrame pleural) ou pericardite (documentado por eletrocardiograma, atrito ou evidência de derrame pericárdico).
- Comprometimento renal: proteinúria persistente ($> 0,5$ g/dia ou 3+) ou cilindrúria anormal.
- Alterações neurológicas: convulsão (na ausência de outra causa) ou psicose (na ausência de outra causa).
- Alterações hematológicas: anemia hemolítica ou leucopenia (menor que 4.000 leucócitos/ml em duas ou mais ocasiões), linfopenia (menor que 1.500 linfócitos/ml em duas ou mais ocasiões) ou plaquetopenia (menor que 100.000 plaquetas/ml na ausência de outra causa).
- Alterações imunológicas: anticorpo anti-DNA nativo ou anti-Sm, ou presença de anticorpo antifosfolípide baseado em: a) níveis anormais de IgG ou IgM anticardiolipina; b) teste positivo para anticoagulante lúpico ou teste falso-positivo para sífilis, por no mínimo seis meses.
- Anticorpos antinucleares: título anormal de anticorpo anti-nuclear por imunofluorescência indireta ou método equivalente, em qualquer época, e na ausência de drogas conhecidas por estarem associadas à síndrome do lúpus induzido por drogas.

Estes critérios foram desenvolvidos com o objetivo de definir o LES, para estudos científicos, e embora seja raro, é possível encontrar pacientes com LES que não apresentem os quatro dos onze critérios de classificação. De específica importância para o seu diagnóstico laboratorial, é a pesquisa de auto anticorpos ou fator antinuclear (FAN) utilizando como substrato as células HEp-

2, realizado por imunofluorescência indireta (IFI), conforme proposta do II Consenso Brasileiro sobre laudos de FAN. A positividade desse teste, embora não específico para o diagnóstico de LES, é usado como triagem devido sua alta sensibilidade (maior que 95%) e alto valor preditivo negativo, para auxiliar no diagnóstico (SATO *et al.*, 2002).

Segundo Correa (2010), o FAN (Figura 4) é um exame imunológico onde os resultados são expressos em concentração. É um exame de rastreamento de autoanticorpos que inclui DNA, RNA e proteínas, e juntos são chamados de AAN. Foi tecnicamente modificado com o passar dos anos de maneira a conferir uma sensibilidade progressivamente maior. Na prática, são consideradas significativas concentrações $> 1/160$. Os resultados positivos são acompanhados pela descrição do padrão de fluorescência encontrado no LES em atividade, podendo observar mais de um padrão. No LES em atividade, pode observar mais de um padrão. Existem quatro padrões básicos: (1) Coloração nuclear difusa ou homogênea mostra anticorpos contra cromatina ou histonas. E algumas vezes de DNA de duplo filamento. (2) Padrões de coloração periférica ou orla mostram anticorpos contra DNA de filamento. (3) Padrão salpicado se refere à presença de um pontilhado de tamanho variável. É um padrão inespecífico. Mostra a presença de anticorpos contra constituintes nucleares que não o DNA. (4) Padrão nucleolar se refere à presença de manchas de fluorescência distintas dentro do núcleo, que representa anticorpos contra o RNA nucleolar (ROBBINS, 2000).

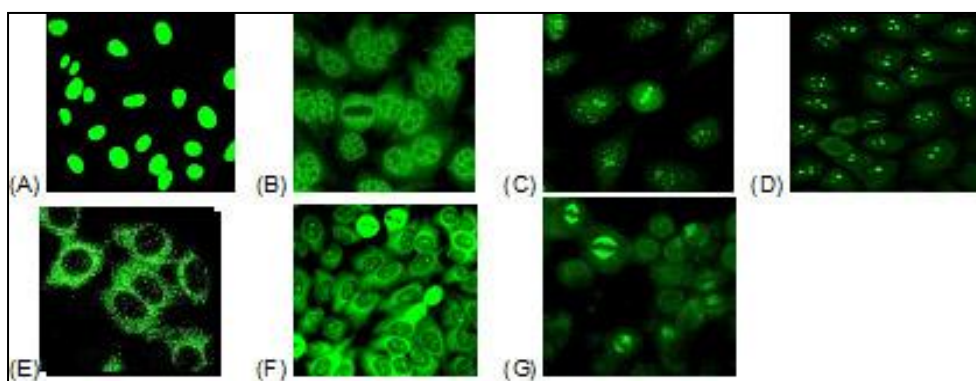


Figura 4: Padrão nuclear homogêneo (A), nuclear pontilhado grosso (B), centromérico (C), nucleolar (D), citoplasmático (E), misto citoplasmático pontilhado fino e nucleolar (F), fuso mitótico (G). (MEDICINANET,2009)

Estes padrões de fluorescência são inespecíficos. Devido muitos auto-anticorpos estarem presentes, existe frequentemente combinações destes padrões. O teste de imunofluorescência para AAN frequentemente positivo em casos de LES é sensível. No entanto, varias outras doenças auto-imunes tem os resultados positivos. Para a detecção de antígenos específicos, são necessárias técnicas especializadas. Sendo necessário para o diagnóstico de LES os anticorpos contra o DNA de duplo filamento e o chamado antígeno de *Smith* (Sm) (CORREA ,2010; ROBBINS, 2000).

Os anticorpos anti-DNA Nativo são encontrados no LES numa frequência de 70 a 80% dos casos. A quantidade de antígenos está relacionada com a atividade da doença e os títulos de anticorpos diminuem, quando o paciente está em remissão. A Nefrite Lúpica está relacionada especificamente com a presença de anticorpos anti-DNA (DELLAVANCE *et al.*, 2009).

Segundo Correa (2010) e Tan *et al.* (1997), a pesquisa de células LE é uma forma de detectar a presença de anticorpos antinucleares, é um teste citomorfológico. Sua formação ocorre em duas fases: primeiramente, acontece a interação do núcleo com o anticorpo antinuclear, o mais frequentemente encontrado é a classe de IgG. O núcleo sensibilizado é fagocitado por leucócitos (neutrófilos e monócitos), na presença da fração C1 do complemento, dando origem à célula LE. O teste positivo se dá pelo aparecimento de leucócitos com inclusões homogêneas, violáceas, amorfas, na forma de rosetas. Este exame possui uma alta complexidade devido à dificuldade em treinamento de profissionais para executar o exame. Possui uma baixa sensibilidade, por isso foi em 1997 foi retirado dos 11 critérios estabelecidos para o diagnóstico do LES.

3.3.1 Diagnóstico Laboratorial em Gestantes com LES

O seguimento do pré-natal nas portadoras do LES deve ter um acompanhamento rigoroso, com consultas a cada 2 ou 3 semanas. A partir da viabilidade fetal, na 26ª semana essas consultas tem que ser semanais. Na primeira consulta devem ser pedidos alguns exames laboratoriais como, presença de alterações hematológicas, perfil obstétrico de rotina, dosagem do

fator anti-núcleo (FAN), função renal (creatinina sérica e *clearance* de creatinina), presença de hematúria dismórfica, anticorpos anti-DNA, anti-Ro, anti-La, anticardiolipina, anticoagulante lúpico, dosagem de complemento (C3, C4, CH50), proteinúria de 24 horas, coagulograma, ultra sonografia obstétrica a cada 4 semanas para avaliar o crescimento fetal e alterações do líquido amniótico, dopplerfluxometria das artérias uterinas e fetal a partir da 26^o semana, em caso de suspeita clínica da reativação da doença devem ser repetidos ou no início do terceiro trimestre, mesmo a gestante estando bem. A ultrassonografia morfológica e a ecocardiografia fetal deve ser realizada entre 20 e 24 semanas, estas são indispensáveis para as gestantes que apresentarem os anticorpos anti-Ro e anti-La (SURITA *et al.*, 2004).

Após 28 semanas deve-se orientar a gestante o início do controle diário da movimentação fetal, repetindo semanalmente, se o resultado do exame for normal e repetir também os exames que foram solicitados na primeira consulta, a partir desta data se o feto estiver preservado, os retornos deverão ser a cada 2 semanas. Os retornos passarão a ser semanal independente de qualquer circunstância a partir da 36^o semana. Por se tratar de uma gestação de risco, se houver necessidade de interrupção prematura da gestação, esta dever ser até a 40^o semana, sem indicar que deva realizar cesárea eletiva, pois se chegou a essa idade gestacional, as condições materno-fetais devem ser boas o suficiente para que ocorra o parto (SURITA *et al.*, 2004).

A pré-eclâmpsia ocorre predominantemente em gestantes lúpicas quando há história prévia de hipertensão arterial, síndrome antifosfolípide, diabetes, nefropatia. Podendo ser confundida com nefrite lúpica, existem alguns exames laboratoriais que podem ajudar no diagnóstico diferencial (Tabela 2) (BUYON *et al.* 1992; REPKE *et al.*,1998):

Tabela 2. Diferenças laboratoriais no diagnóstico diferencial da pré-eclâmpsia e nefrite lúpica

Av. Laboratorial	Pré-eclâmpsia	LES
• SOROLÓGICA		
- ↓ Complemento	++	+++
- ↑ frag. Ba/Bb com ↓ CH50	+/-	++
- ↑ ds DNA	- -	+++
- Def. anti-trombina	++	+/-
• HEMATOLÓGICA		
- Anemia Hemolítica Microangiopática	++	- -
- Anemia Hemo. Coombs +	- -	++
• RENAL		
- Hematúria	+	+++
- Cilindros Celulares	- -	+++
- ↑ Creatinina sérica	+/-	+++
• AUMENTO TRANSAMINASES HEPÁTICA		
	++	+/-

Fonte: Adaptado de Holmgren C. *et al.*, 2002

3.4 Tratamento

O tratamento do LES tem o objetivo de controlar e deter a evolução da doença. A mesma é de causa desconhecida, os mecanismos etiopatogênico e as manifestações clínicas são complexos e múltiplos. Não existe um protocolo padrão para os pacientes com LES, por isso o tratamento varia de paciente para paciente. Desta forma há uma serie de medidas terapêuticas e medicamentosas para o tratamento, para se ter uma boa qualidade de vida (OMONTE *et al.*, 2006; FONT *et al.*, 2003).

Como abordagem terapêutica deve ser tomada algumas medidas importantes, dentre elas:

- 1) Educação: informar ao paciente e aos familiares o que é a doença, sua evolução, seus riscos e recursos disponíveis para o diagnóstico e o tratamento.
- 2) Apoio psicológico: transmitir ao paciente otimismo e motivação para o tratamento.
- 3) Atividade física: repouso nos períodos de atividade sistêmica da doença e medidas visando à melhora do condicionamento físico (estimular atividade física regular).
- 4) Dieta: Não há evidência científica de que os alimentos possam influenciar desencadeamento ou evolução da doença. Recomenda-se a adoção de uma dieta balanceada, evitando-se excessos de sal, carboidratos e lipídios.
- 5) Proteção contra luz solar e outras formas de irradiação ultravioleta.
- 6) Evitar o tabagismo (SATO *et al.*, 2002; VIANNA *et al.*, 2010).

De acordo com Cruz (2009), o tratamento farmacológico do LES se baseia em anti-inflamatórios, imunossupressores, antimaláricos, imunossupressores, agentes biológicos e anticoagulantes. As medicações são administradas de forma específica para cada caso. Pois, irá depender de qual órgão ou sistema foi afetado e a gravidade das lesões. Há possibilidade de um único medicamento não alcançar o resultado esperado, e ser necessário o uso de vários medicamentos em conjunto. Os glicocorticóides e os antimaláricos são as drogas mais utilizadas.

Segundo CORREA, (2010) os anti-inflamatórios amenizam os sintomas da doença reduzindo a inflamação que é responsável pela dor. Os anti-inflamatórios são os mais usados no tratamento do LES, a melhora pode ser notada depois de alguns dias de tratamento. Geralmente, os anti-inflamatórios são os únicos remédios necessários para controlar doença na maioria dos pacientes com LES. Os anti-inflamatórios podem ser divididos em duas categorias:

- Anti-inflamatórios não esteróides (AINEs): são os anti-inflamatórios mais usados na área de reumatologia. Eles apresentam varias indicações

como antipirese, profilaxia contra doenças cardiovasculares, analgesia e antiinflamação. Porém, esses medicamentos podem causar vários efeitos colaterais depois de um longo período de uso, o mais freqüente é os efeitos gastrointestinais. (KUMMER, 2002; MONTEIRO *et al.*, 2008).

- Corticosteróides: os corticóides são bastante utilizados em doenças autoimunes sistêmicas, e dentre elas o LES. , no entanto, este também provoca efeitos colaterais diversos como: enfraquecimento dos ossos, diabetes, catarata, inchaço do rosto e do corpo. (ARAUJO, 2007). Nesses casos o uso de antimaláricos é indicado com o intuito de poupar o corticóide nos pacientes e reduzir a atividade da doença. (HOCHBERG, 1997).

A medicação mais usada para o tratamento do LES é o corticóide, no entanto, este também provoca efeitos colaterais diversos como: enfraquecimento dos ossos, diabetes, catarata, inchaço do rosto e do corpo (ARAUJO, 2007). Nesses casos o uso de antimaláricos é indicado com o intuito de poupar o corticóide nos pacientes e reduzir a atividade da doença (HOCHBERG, 1997).

A pulsoterapia que consiste em doses altas endovenosas de corticóides é usada em situações específicas e é a indicação mais recente. Além disso, são utilizados imunossupressores por tempo longo, e possuem bons resultados para a estabilização da doença. (NONATO, 2009).

Os glicocorticóides são muito usados no tratamento do LES e suas doses podem variar de acordo com a gravidade da doença. A prednisona é considerada um padrão, e suas doses podem variar. A pulsoterapia com glicocorticóide, geralmente sua aplicação venosa é feita em três dias, é especialmente utilizada em casos graves com comprometimento renal. O tratamento feito com longo prazo pode causar efeitos colaterais graves, como: edema, pressão alta, espinhas, catarata, por isso devem ser usados com cautela e apenas com prescrição médica. Deve-se ressaltar que os glicocorticóides devem ser usados em sua menor dose efetiva possível e deve ser feita a redução gradual de sua dose o mais rápido. (BORBA *et al.*, 2008).

Segundo Souto *et al.*, (2007) os antimaláricos são de extrema importância para sintomas crônicos, manifestações cutâneas e musculoesquelético. Eles são utilizados de forma contínua para amenizar a

atividade do LES quando há comprometimento cutâneo, eles são usados em 75% dos casos com comprometimento cutâneo. Geralmente a resposta terapêutica aparece de 4 a 6 semanas, os mais usados são hidroxiclороquina e difosfato de cloroquina. No entanto há efeitos adversos graves como a toxicidade ocular, mas que freqüentemente podem ser reversíveis.

Dentre os imunossupressores se destacam hoje a ciclofosfamida, devido sua eficácia no tratamento da nefrite lúpica grave e mostrando resultados melhores do que os corticóides na prevenção da exacerbação da doença. É importante ressaltar que a ciclofosfamida é contra-indicada na gravidez. Os efeitos adversos mais freqüentes são: gosto amargo, vômitos, hiperemia facial, alterações menstruais, amenorréia, falência ovariana prematura. (NONATO, 2009)

A azatioprina é análogo das purinas cuja sua ação imunossupressora é derivada da supressão da síntese de DNA pelos metabolitos da 6-mercaptopurina. Ele atua como um poupador de corticóides, podendo então ser usado em pacientes que são dependentes de corticóides. Este pode ser usado com segurança durante a gestação prevenindo exacerbações do LES. Doses altas, acima das preconizadas podem causar hepatotoxicidade. (SOUTO *et al.*, 2007).

De acordo com Souto *et al.*, (2007) o micofenolato de mofetil é uma opção para o tratamento do LES, especialmente se há acometimento renal. Ele é um inibidor reversível da enzima inosina monofosfato desidrogenase, que controla a síntese das purinas. Ele tem mostrado bons resultados quando comparado com a ciclofosfamida endovenosa para o tratamento da nefrite. Porém, este medicamento tem um alto custo. Deve ressaltar, que pacientes lúpicas geralmente precisam de outros medicamentos para o tratamento das complicações na doença.

3.4.1. Tratamento em Gestantes

Existem alguns fatores que devem preocupar os profissionais que fazem o acompanhamento de gestantes lúpicas, como: a gestação em mulher com o LES ativo, acometimento renal, comprometimento cardio-pulmonar, pré-

eclampsia, maus resultados gestacionais, lúpus neonatal e a reativação do LES durante o período gestacional (SURITA *et al.*, 2004).

Não há estudos controlados sobre terapias anti-reumáticas que são completamente seguras durante o período gestacional. Na maioria dos casos de pacientes que interromperam a medicação por causa da gravidez, leva a exacerbações da doença e agravamento da situação clínica tanto da mãe quanto do bebê. Assim, os suportes para os tratamentos são limitados. (OSTENSEN *et al.*, 2006; OSTENSEN *et al.*, 2008).

Existem algumas situações que merecem uma dedicação especial durante o tratamento do LES no período gestacional como: a medicação que é usada no tratamento do LES pode passar para placenta podendo causar danos ao feto. Desta maneira os riscos e benefícios do tratamento durante a gravidez devem ser balanceados primeiramente ao risco da reativação do LES, podendo assim deteriorar condições materno-fetal. A nefrite lúpica na gravidez deve ter uma atenção especial em consideração à sua morbidade e sua possível confusão com a pré-eclampsia. O tratamento com a mãe que possui aPL (anticorpo antifosfolípideo) é muito importante devido ao risco de perda fetal, peso baixo ao nascer e as complicações maternas relacionadas com um risco de tromboembolismo. (CRUZ, 2009)

Durante o período gestacional alguns fármacos devem ser evitados como: o micofenolato de mofetil (imunossupressivos) não deve ser usado, pois pode levar a perda da gravidez no primeiro trimestre e podem ocorrer malformações congênitas. A ciclofosfamida (imunossupressivos) provoca na maioria das vezes abortos espontâneo ou morte fetal. O metotrexato (imunossupressivos) é um fármaco teratogênico. Devem ser evitados o uso de fármacos biológicos antirreumáticos durante a gestação, como o fator de necrose antitumoral, anticorpos anti-células B e agentes bloqueantes da estimulação das células B e T, devido à falta de informação em relação à segurança do seu uso durante a gestação. Com relação a alguns agentes biológicos como infliximab e inibidores da TNF não existem dados suficientes confirmados para dizer que sejam fármacos seguros ou não. A warfarina que é um fármaco (anticoagulantes) teratogênico quando usado no início da gravidez devem ser tomadas precauções com o uso após o primeiro trimestre. A

azatioprina (imunossupressores), apesar de ser substituto a outros imunossupressores, deve ser usado com cautela. (DORIA, 2008)

A heparina é mais eficaz do que outros anticoagulantes, pois ela inibe a ativação do complemento e pode ter efeitos terapêuticos com doses bem baixas (ALMON *et al.*, 2007).

O uso de AINEs (Antiinflamatórios não esteroides) perto da concepção ou durante o início da gravidez pode interferir com a implementação da placenta. Sendo assim, estes fármacos devem ser evitados. Porém, se for necessário quando o LES é associado à SAF poderá ter o uso em doses baixas. O uso de AINEs já no fim do primeiro e durante o segundo trimestre geralmente é seguro, mas seu uso deve ser interrompido no último trimestre da gravidez, pois pode causar encerramento prematuro dos ductos venoso e inibição do trabalho de parto. Fármacos antimaláricos são relativamente seguros durante o período gestacional. A hidroxicloroquina não deve ser parada no início da gravidez, pois pode precipitar uma exacerbação. (COSTA *et al.*, 2012; CARVALHEIRAS, 2009)

Os corticóides são relativamente seguros. Porém, alguns não fluorados como a prednisona pode levar a um risco de fenda do palato e uma restrição de crescimento intra-uterina. Mas, doses baixas não chegam a alcançar o feto. (CRUZ, 2009).

Ainda não está definido o tratamento para o LEN, o feto cujo corra o risco de desenvolver bloqueio cardíaco, deve ter acompanhamento das gestantes com o conjunto de internista/reumatologista, cardiologista e obstetra (CARVALHO, 2005).

Quando ocorre bloqueio cardíaco, é de extrema importância diferenciar se o processo é irreversível e isolado ou se representa uma atividade inflamatória recente e sistêmica. O uso de corticóides fluorados apresenta eficácia preventiva ou nos casos de bloqueios incompletos já que ele ultrapassa a barreira placentária. Deve-se ressaltar que a corticoterapia, não é eficaz nos casos de fetos com bloqueio instalado e o uso da corticoterapia na gestação há riscos. É contra indicado o uso de antimaláricos, devido o quadro cutâneo na LEN ser transitório. E essas crianças devem sempre evitar a exposição solar, também é indicado uso de fotoprotetores tópicos (KAAJA, 2003; MIYAKATA, 2001).

CONCLUSÃO

O prognóstico do LES melhorou bastante nos últimos anos, devido ao aperfeiçoamento do diagnóstico e tratamento. Porém, estudos mostram que há um risco materno, fetal e neonatal.

Existem ainda muitas questões sem respostas sobre a fisiopatologia do LES, de maneira que não possam explicar as reações adversas aos medicamentos usados e aos sinais e sintomas da doença.

Para se estabelecer o diagnóstico do LES são utilizados os critérios da American College of Rheumatology (ACR). É utilizado também a pesquisa de auto anticorpos ou fator antinuclear (FAN), não sendo específico para o LES, mas de triagem devido sua alta sensibilidade. Os padrões de FAN mais encontrados no LES são padrão nuclear homogêneo, pontilhado fino e grosso.

O seguimento do pré-natal nas portadoras do LES deve ter um acompanhamento rigoroso, com consultas a cada 2 ou 3 semanas, com pedidos de exames laboratoriais na primeira consulta. Após 28 semanas deve-se orientar a gestante o início do controle diário da movimentação fetal, repetindo semanalmente. A partir da 36ª semana independente de qualquer circunstância os retornos serão semanais. Se tratando de uma gestação de risco se houver necessidade de interrupção prematura da gestação, esta dever ser até a 40ª semana, pois se chegou a essa idade gestacional, as condições materno-fetais devem ser boas o suficiente para que ocorra o parto.

A pré-eclâmpsia ocorre predominantemente em gestantes lúpicas quando há história prévia de hipertensão arterial e pode ser confundida com nefrite lúpica, existindo alguns exames que ajudam no diagnóstico laboratorial como ds DNA, hematúria e cilindros celulares.

Com este estudo foi possível concluir que o tratamento farmacológico do LES se baseia na administração de antiinflamatórios, antimaláricos e imunossupressores. E deve-se também acrescentar medidas terapêuticas não farmacológicas, como evitar exposição à luz solar.

Ser portadora do LES fora da gravidez já é uma condição grave, de alguma forma a qualidade de vida desses pacientes é limitada em relação à população geral. Sobre as investigações do lúpus eritematoso sistêmico em

relação à gravidez mostram que essas pacientes apresentam um resultado gestacional pior que o restante da população. Geralmente as gestações lúpicas têm um aumento do risco de aborto espontâneo, morte fetal, prematuridade e pré-eclâmpsia/eclâmpsia. A gravidade depende do número de fatores.

Crianças com Lúpus Neonatal possuem anticorpo anti - SSA/Ro e anti – SSB/La. O LEN pode manifestar-se por bloqueio cardíaco congênito, alterações cutâneas, hematológicas e hepato-biliares. Deve-se ressaltar que as manifestações não cardíacas desaparecem até os seis ou oito meses de vida.

Com o desenvolvimento de drogas imunossupressoras com pouca toxicidade, e novas técnicas para pesquisa de auto-anticorpos, conseqüentemente ocorreu uma elevação na frequência de pacientes lúpicas gestantes, e melhorando a qualidade de vida dessas pacientes.

Pode-se afirmar que frequentemente pacientes com doença estável mantêm a mesma situação durante a gravidez. No entanto, mulheres que engravidam com a doença em atividade ou com o diagnóstico feito durante a gravidez tendem a piora tanto laboratorial como clinicamente. Sendo assim mulheres portadoras do LES pode engravidar desde que a doença esteja inativa a pelo menos seis meses.

REFERÊNCIAS

- 1 - ABBAS, LICHTMAN & PILLAI, **Imunologia Celular e Molecular**. Ed. Elsevier, 6ª. Edição, 2008.

- 2 - ALMON JE, GIRARDI G, LOCKSHIN MD. **The antiphospholipid syndrome as a disorder initiated by inflammation: implications for the therapy of pregnant patients**. Nat Clin Pract Rheumatol. 2007;3:140–7.

- 3 – AMADATSU, C. T.; ANDRADE J. Q.; ZUGAIB, M. **Atividade lúpica durante a gestação**. Femina. São Paulo. 2009, v. 7, nº 2.

- 4 – ANDRADE, D.C.O. **Lúpus Eritematoso Sistêmico**. Brasil 2010. Acessado em 15/11/2014. Disponível em http://www.medicinanet.com.br/conteudos/revisoes/65/lupus_eritematoso_sistmico

- 5 - ARAÚJO, A. D. **A doença como ponto de mutação: os processos de significação em mulheres portadoras de lúpus eritematoso sistêmico**. Dissertação (Mestrado em Psicologia) - Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Natal, 2004.

- 6 - BIGOLIN S, OYAMAGUCHI E, CLARO C, JUNIOR AB, KOMATSU MCA, BELOTTO E *et al.* **Achados oculares e fundoscópicos em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico**. Arq. Bras.Oftalmol. 2000; 63(5): 383-386.

- 7 - BORBA *et al.* **Consenso de Lúpus Eritematoso Sistêmico**. Revista Brasileira de Reumatologia, v. 48, n.4, p. 196-207, jul/ago, 2008.

- 8 – BUYON, J.P.; TAMERIUS, J.;ORDORICA, S. *et al.* **Activation of the alternative complement pathway accompanies disease flares in systemic lupuse erythematosus during pregnancy**. Arthritis Rheum. 1992, 35-55.

- 9 - CARROLL, M. C. **A protective role for innate immunity in systemic lupus erythematosus.** Nature Reviews Immunology 4, 825-831p. October 2004 | doi:10.1038/nri1456

- 10 – CARVALHEIRRAS, Graziela, V. P. **Pregnancy and systemic lupus erythematosus: review of clinical feature and outcome of 51 pregnancies at a single institution.** 2009 4-10.

- 11 - CARVALHO,J. F. V. d. **Síndrome do Lúpus Neonatal.** Rev Bras Reumatol. 2005 , v. 45, n. 3, p. 153-60.

- 12 - COELHO, R.; M. F.; *et al.* **Lúpus Neonatal.** Acta Med Port. Lisboa. 2007, 20 229-232.

- 13 - CORREA, F. IBIAPINA. **Lúpus Eritematoso Sistêmico: Uma revisão da literatura.** Teresina. 2010.

- 14 – COSTA, Diniz; CENTENO, Monica; *et al.* **Lúpus Eritematoso Sistêmico e Gravidez.** Acta Med Port. 2012, Nov/dez, 25(6): 448-453.

- 15 - CRUZ, Daniel E. L. A. **Lúpus Eritematoso Sistêmico na Gravidez: Impacto na mãe e no filho.** 2009, p. 2-30

- 16- DELLAVANCE *et al.* **3º Consenso Brasileiro para pesquisa de autoanticorpos em células HEp-2 (FAN). Recomendações para padronização do ensaio de pesquisa de autoanticorpos em células HEp-2, controle de qualidade e associações clínicas.** Revista Brasileira de Reumatologia, v. 49, n. 2, p. 89-109, 2009.

- 17 - DORIA A, A. T. **Challenges of lupus pregnancies.** Rheumatology , 2008; 47:iii9–iii12.

- 18 - FONT, J. ; ESPINOSA, G. ; CERVERA R. y INGELMO M. **Lupus Eritematoso Sistêmico.** Jano 10-16 Octubre 2003. VOL. LXV N.º 1.491.

- 19 - GALINDO, C. V. F., Veiga, R. K. A. **Características clínicas e diagnósticas do lúpus eritematoso sistêmico: uma revisão.** Revista Eletrônica de Farmácia Vol 7 (4), 46 - 58 , 2010.
- 20 - GUBALLA, N.; SAMMARITANO, L.; SCHWARTZMAN S. *et al.*. **Ovulation induction and in vitro fertilization in systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome.** Arthritis Rheum, 2000, 43-550 p.
- 21 - HOCHBERG MC: **Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the Classification of systemic lupus erythematosus.** Letter. Arthritis Rheum 40: 1725, 1997.
- 22 - HOLMGREN C, BRANVCH W. Collagen vascular diseases. In: Gabe S, Niebyl JR, Simpson JL, editors. **Obstetrics, normal and problem pregnancies.** Philadelphia: Churchill Livingstone; 2002. p.1080-103.
- 23 - JULKUNEN, H.; KAAJA, R.; PALOUSO, T.; GRONHAGEM-RISKA,C.; TERAMO, K. **Pregnancy in lúpus nephropathy.** Acta Obstet Gynecol Scand. 1993. 72-258p.
- 24 - KAAJA R, JULKUNEN H. **Prevention of recurrence of congenital heart block with intravenous immunoglobulin and corticosteroid therapy: comment on the editorial by Buyon *et al.*** Arthritis Rheum. 2003, 48: 280-1.
- 25 - KIM J, SMITH KJ, SKELTON: **Neonatal lupus erythematosus: factors which may lead to clinical disease in the foetus even in the absence of disease in the mother.** Clin Exp Dermatol 2001;26:423-426
- 26 - KRUGMAN & JONES. **Lúpus.** Acessado em: 13/11/2014 às 14h50min. Disponível em: <http://ec.bledar.com/lupus>.

27 - KUMMER C. L.; COELHO T. C. R. B. **Antiinflamatórios Não Esteróides Inibidores da Ciclooxigenase-2 (COX-2): Aspectos Atuais.** 2002. Revista Brasileira de Anestesiologia, v.52, n. 4, jul./ago. 2002.

28 – LISBOA, Ana & BRITO, Iva. **Lúpus Eritematoso Sistêmico e gravidez: implicações terapêuticas.** Arquivos de medicina. 2014;28[1]:18-24.

29 - LOCKSHIN, MD. **Pregnancy does not cause SLE to worsen.** Arthritis Rheum, 1989, 32-665.

30 - MARCONI, Maria A.; LAKATOS, Eva M. **Fundamentos de metodologia científica.** 5 ed. São Paulo, Atlas: 2003. 311p.

31 – MINTZ G., *et al.* **Prospective study os pregnancy in systemic lupus erythematosus.** Results of a multidisciplinary approach. J Rheumatol. 1986. 13:4.

32 - MIYAKATA S., *et al.* **Therapeutic plasmapheresis for the prevention of congenital complete heart block associated with anti-SS-A/Ro antibody and anti-SS-B/ La antibody.** Ryumachi 41: 726-35, 2001.

33 - MONTEIRO, E. C. A. *et al.* **Os antiinflamatórios não esteroidais (AINEs).** Temas de Reumatologia Clínica, v. 9, n. 2, maio 2008.

34 - NONATO, D. R. **O uso de imunossupressores e alterações menstruais em pacientes lúpicas.** Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde)- Universidade Federal de Goiás, Goiânia, 2009.

35 - OMONTE, R. K.; LENZ, M. A. S.; BATISTA, J. S. **Lúpus Eritematoso: Uma revisão de literatura.** 2006. Disponível em: http://www.cispre.com.br/acervo_detalhes.asp?Id=59. Acessado em: 07/11/2014 as 10h30min.

36 - OSTENSEN M, KHAMASHTA M, LOCKSHIN M *et al.* **Anti-inflammatory and immunosuppressive drugs and reproduction.** Arthritis Res Ther 2006;8:209.

37 - OSTENSEN M, LOCKSHIN M, DORIA A *et al.* **Update on safety during pregnancy of biological agents and some immunosuppressive antirheumatic drugs.** Rheumatology 2008;47(Suppl3):iii28–31.

38 - REPKE, J.T. **Hypertensive disorders of pregnancy. Differentiating preeclampsia from active systemic lupus erithematosus.** J Reprod Med, 1998, 43-350.

39 - ROBBINS, Stanley L.; COTRAN, Ramzi S.; KUMAR, Vinay. **Patologia estrutural e funcional.** 6. ed. Rio de Janeiro, Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2000. 1251 p.

40 - RUIZ-IRASTORZA, G. *et al.* **Increased rate of Lupus flare during pregnancy and the puerperium: a prospective study of 78 pregnancies.** Britishi Journal of Rheumatology, 1996; 35: 133-138.

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

42 - SOUTO, L. DE B.; DAOLIO, L.; MACEDO, C. G. **Tratamento do lúpus eritematoso sistêmico (LES).** Temas de Reumatologia Clínica, v. 8, n. 1, mar. 2007.

43 – SURITA, F.G.C., *et al.* **Lúpus Eritematoso Sistêmico e Gravidez.** Revista Ciência Médica. Campinas, 13 (3) 241-249, jul./set. 2004.

44 - TAN, E. M. *et al.* **Range of antinuclear antibodies in "healthy" individuals.** Arthritis Rheum,v. 40, n. 9, p. 1601-1611, 1997.

45 - TEXEIRA, D. A. *et al.* **Proteína C-reativa: associação entre inflamação e complicações pós infarto agudo do miocárdio em idosos.** Revista Brasileira de Clínica Médica, v. 7, p. 24-26, 2009.

46 - VIANA, V. S. T. **Exame Laboratoriais-Autoanticorpos.** 2009. Acessado em 17/11/2014 as 07h45min. Disponível em: http://www.medicinanet.com.br/conteudos/revisoes/2496/exames_laboratoriais_%E2%80%93_autoanticorpos.htm.

47 - VIANNA, Rodrigo; SIMÕES, M. J.; INFORZATO, H. C. B. **Lúpus Eritematoso Sistêmico.** Revista Cecilina. 04/06/2010.

48 - VENUTUTUPALLI, R.S; METZGER, A. L. **CNS Lupus: Neurologic and psychiatric manifestations of Sytemic Lupus Erythematosus.** Acessado em 15/11/2014. Disponível em: <http://www.lupusinternational.com>.

49 – WEIS, L. *et al.* **O papel da Proteína C Reativa (PCR) na detecção precoce de inflamação sistêmica em fumantes.** Revista da AMRIGS, Porto Alegre, v. 51, n. 2, p. 128-131, abr./jun. 2007

50 - WITTER FR. **Management of the high-risk lupus pregnant patient.** Rheum Dis Clin N Am. 2007;33:253-65.

51 - ZERBINI, C. A., & FIDELIX, T. S. A. **Conversando sobre lúpus: um livro para o paciente e sua família.** São Paulo: Roca,1989.