

ESTEPHANIA PIGNATON NASERI

**GESTAÇÃO EM MULHERES COM LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO:
EXPERIÊNCIA DE UM ÚNICO CENTRO BRASILEIRO**

Dissertação de mestrado apresentada à Pós-Graduação da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), para a obtenção do título de mestra em Ciências na área de concentração em Clínica Médica.

ORIENTADORA: PROF^a DR^a LILIAN TEREZA LAVRAS COSTALLAT

CO-ORIENTADORA: PROF^a DR^a FERNANDA GARANHANI DE CASTRO SURITA

ESTE EXEMPLAR CORRESPONDE À VERSÃO FINAL DA DISSERTAÇÃO DEFENDIDA PELA ALUNA ESTEPHANIA PIGNATON NASERI E ORIENTADA PELA PROF^a DR^a LILIAN TEREZA LAVRAS COSTALLAT

CAMPINAS

2016

Agência (s) de fomento e nº (s) de processo (s): Não se aplica.

Ficha catalográfica
Universidade Estadual de Campinas
Biblioteca da Faculdade de Ciências Médicas
Ana Paula de Moraes e Oliveira - CRB 8/8985

Naseri, Estephania Pignaton, 1980-
N17g Gestação em mulheres com lúpus eritematoso sistêmico : experiência de
um único centro brasileiro / Estephania Pignaton Naseri. – Campinas, SP :
[s.n.], 2016.

Orientador: Lilian Tereza Lavras Costallat.

Coorientador: Fernanda Garanhani de Castro Surita.

Dissertação (mestrado) – Universidade Estadual de Campinas, Faculdade
de Ciências Médicas.

1. Lúpus eritematoso sistêmico. 2. Gravidez. 3. Exacerbação dos sintomas.
I. Costallat, Lilian Tereza Lavras, 1952-. II. Surita, Fernanda Garanhani de
Castro, 1964-. III. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências
Médicas. IV. Título.

Informa es para Biblioteca Digital

Título em outro idioma: Pregnancy in women with systemic lupus erythematosus: a single
brazilian centre experience

Palavras-chave em inglês:

Lupus erythematosus, Systemic

Pregnancy

Symptom flare up

 rea de concentra o: Clínica Médica

Titula o: Mestra em Ciências

Banca examinadora:

Lilian Tereza Lavras Costallat [Orientador]

Zoraida Sachetto

Rubens Bonfiglioli

Data de defesa: 21-11-2016

Programa de Pós-Gradua o: Clínica Médica

BANCA EXAMINADORA DA DEFESA DE MESTRADO

ESTEPHANIA PIGNATON NASERI

ORIENTADOR: LILIAN TEREZA LAVRAS COSTALLAT

COORIENTADOR: FERNANDA GARANHANI DE CASTRO SURITA

MEMBROS:

1. PROFA. DRA. LILIAN TEREZA LAVRAS COSTALLAT

2. PROFA. DRA. ZORAIDA SACHETTO

3. PROF. DR. RUBENS BONFIGLIOLI

Programa de Pós-Graduação em Mestrado de Clínica Médica da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas.

A ata de defesa com as respectivas assinaturas dos membros da banca examinadora encontra-se no processo de vida acadêmica do aluno.

Data: 21/11/2016

AGRADECIMENTOS

À minha orientadora, Dra. Lilian Thereza Lavras Costallat, que foi e continua sendo muito importante na minha formação como médica reumatologista.

À minha coorientadora, Dra. Fernanda Garanhani de Castro Surita, grande idealizadora desta pesquisa, que não mediu esforços para me ajudar e, com sua visão fantástica, tornou tudo muito mais fácil. Sem ela este trabalho seria inviável.

Aos médicos assistentes do serviço do ambulatório de lúpus eritematoso sistêmico, que me inspiram com sua competência e compromisso com o doente. Esta obra nada mais é do que um registro do seu trabalho.

A todos os profissionais responsáveis pelo funcionamento do serviço do pré-natal especializado e a todas as pacientes lúpicas, que me ensinaram a importância de lutar por um desejo.

Aos meus pais, Alberto e Angela, fonte de infinito amor, os grandes responsáveis pela materialização dos meus sonhos.

Às minhas irmãs, primeiras e melhores amigas, sangue do meu sangue, que muito me incentivaram e ajudaram em todos os momentos. Nathalia e Alice são presentes que ganhei da vida.

Aos meus sobrinhos Pedro, Lorenzo e Frederico, que tornam minha vida mais leve e divertida, além de minha amada afilhada que está para chegar.

Aos amigos verdadeiros que Campinas me deu, que foram luz, abrigo, braços, abraços, acalento e força. Eram vocês ao meu lado nos momentos mais difíceis e eram vocês a festejar comigo as alegrias mais doces: Regina, Marília, Juliana, Ana Paula e Zoraida. Aqui, a certeza de que ninguém cruza nossa vida por simples acaso.

RESUMO

A gestação continua sendo um dos maiores desafios em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico (LES). Cuidados envolvendo uma equipe multidisciplinar são essenciais para maximizar as chances de sucesso. A gravidez deve ser planejada, e as visitas pré-natal ao obstetra, em conjunto com o reumatologista, programadas a fim de esclarecer possíveis riscos e dificuldades. Complicações em gestações prévias, doença renal, síndrome do anticorpo antifosfolípide (SAF) e tratamento vigente com altas doses de corticoides são preditores de mau prognóstico. A gestação deve ser desencorajada em pacientes com hipertensão pulmonar, doença pulmonar intersticial severa, doenças renais crônicas severas e dialíticas e atividade de doença nos últimos seis meses. Com monitorização adequada da pressão arterial, proteinúria e acompanhamento do conceito por meio de ultrassonografia com Doppler, é possível diagnosticar e tratar condições como pré-eclâmpsia grave e complicações neonatais. O seguimento no período puerperal também é essencial.

Existem poucos dados recentes na literatura nacional sobre a evolução dessa população de gestantes. Além disso, o uso de índices de atividade de doença — como o *Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index* (SLEDAI) — para estratificar o risco das pacientes com gestação desejada e planejada, embora recomendado, ainda não foi incorporado à prática clínica da maior parte dos hospitais brasileiros.

Os objetivos do presente estudo foram descrever os efeitos da gestação no LES, avaliando as complicações materno-fetais que ocorrem nesse período. Foi realizada uma pesquisa retrospectiva que estudou 69 gestações em 58 mulheres com LES, acompanhadas simultaneamente nos ambulatórios de reumatologia e de pré-natal especializado do Complexo Hospitalar da Universidade Estadual de Campinas, conforme protocolo assistencial pré-estabelecido, no período de janeiro de 2002 a dezembro de 2012.

O diagnóstico de LES foi realizado pelos critérios do Colégio Americano de Reumatologia (ACR), e o acompanhamento de atividade da doença, por meio do índice SLEDAI. Cerca de 47% das pacientes apresentaram atividade de doença durante o período gestacional, sendo mais comum naquelas com alteração renal prévia e ocorrendo principalmente no terceiro trimestre e no puerpério. Prematuridade

foi a principal complicação nos neonatos. A taxa de aborto foi de 8,7%. SLEDAI elevado durante o período gestacional apresentou associação significativa com óbito fetal (15,4%). Ocorreram duas mortes maternas.

Houve pior desfecho materno-fetal em pacientes que apresentavam *flare* (atividade de doença) durante a gravidez, principalmente quando o diagnóstico foi realizado durante a gestação. Os melhores resultados materno-fetais ocorreram quando a paciente apresentava doença em remissão por pelo menos seis meses.

Em conclusão, quando adequadamente planejada, respeitando-se as contraindicações absolutas e o tempo superior a seis meses sem atividade de doença, além da avaliação e segurança dos fármacos em uso, a gestação tende a ter desfecho materno-fetal exitoso.

Palavras-chave: lúpus eritematoso sistêmico; gravidez; exacerbação dos sintomas.

ABSTRACT

Pregnancy remains a major challenge in patients with systemic lupus erythematosus (SLE). Care involving a multidisciplinary staff is essential to maximize the chances of success. Pregnancy should be planned, and pre-natal visits to the obstetrician, along with the rheumatologist, must be programmed so that potential risks and difficulties are clarified. Complications in previous pregnancies, kidney disease, antiphospholipid syndrome and current treatment with high doses of corticosteroids are poor prognostic predictors. Pregnancy should be discouraged in patients with pulmonary hypertension, severe interstitial lung disease, chronic and dialytic renal diseases and disease activity in the last six months. With proper monitoring of blood pressure, proteinuria and fetus through Doppler ultrasonography, it is possible to diagnose and treat conditions such as severe preeclampsia and neonatal complications. Follow-up in the puerperal period is also essential.

There are few recent data from national literature regarding the evolution of this population of pregnant women. In addition, the use of disease activity indices — such as Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index (SLEDAI) — to stratify the risk of patients with desired and planned pregnancy, although recommended, has not yet been incorporated into the clinical practice of most Brazilian hospitals.

The objectives of this study were to describe the effects of pregnancy in SLE, assessing maternal and fetal complications that occur in this period. We conducted a retrospective survey that studied 69 pregnancies in 58 women with SLE, who were followed simultaneously in rheumatology outpatient and specialized prenatal clinics of the Hospital Complex of the University of Campinas, according to a pre-established clinical protocol, from January 2002 to December 2012.

The diagnosis of SLE was conducted according to the American College of Rheumatology (ACR) criteria, and the monitoring of disease activity was carried out using the SLEDAI index. About 47% of the patients had disease activity during pregnancy, the manifestations being more common in those with previous renal alteration and occurring mainly in the third trimester and in the postpartum. Prematurity was the main complication in newborns. The abortion rate was 8.7%. High SLEDAI

during pregnancy was significantly associated with fetal death (15.4%). There were two maternal deaths.

There was worst maternal-fetal outcome in patients with flare during the gestational period, especially when the diagnosis was made during pregnancy. The best maternal-fetal outcomes occurred when the patient has had disease in remission for at least six months.

In conclusion, when properly planned, respecting the absolute contraindications and the period superior to six months without disease activity, as well as the evaluation and safety of drugs in use, maternal-fetal outcome tends to success.

Keywords: lupus erythematosus, systemic; pregnancy; symptom flare up.

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 – Situações nas quais a gestação em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico é desaconselhável.....	22
Quadro 2 – Fatores de risco para exacerbações: pré-gestacional ³¹	24
Quadro 3 – Critérios de classificação da síndrome do anticorpo antifosfolípide	27
Quadro 4 – Categorias dos fármacos a usar na gravidez segundo a <i>Food and Drugs Administration</i>	29

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – História gestacional materna	36
Tabela 2 – Resolução da gestação e complicação materna	39
Tabela 3 – Manifestações do lúpus eritematoso sistêmico pré-gestacional.....	39
Tabela 4 – Manifestações da doença e alterações laboratoriais durante gestação ..	40
Tabela 5 – Desfechos fetais	41
Tabela 6 – Prescrição de acetilsalicílico e anticoagulante adequados e solicitação de ecocardiograma fetal em pacientes com Anti-Ro e/ou Anti-La.....	41
Tabela 7 – Associação de SLEDAI pré e variáveis	41
Tabela 8 – Associação de SLEDAI pós e variáveis.....	42

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 – Suspensão do antimalárico no diagnóstico gestacional.....	37
Gráfico 2 – Terapia medicamentosa pré-gestacional	38
Gráfico 3 – Aconselhamento do método anticoncepcional pós-gestação	44

LISTA DE FIGURA

Figura 1 – Níveis de anticorpo na corrente sanguínea fetal. Adaptado de Simister⁴⁷26

LISTA DE ANEXOS

ANEXO I.....	57
ANEXO II.....	58
ANEXO III.....	68

LISTA DE ABREVIATURA

ACR – American College of Reumatology

AAS – ácido acetilsalicílico

Ac aCL – anticorpo anticardiolipina

Ac aFL – anticorpo antifosfolípido

AINEs – anti-inflamatórios não esteroidais

AADNA – anticorpo anti-DNA de dupla hélice

Ac – anticorpo

AIG – adequado para idade gestacional

ANTICOAG – anticoagulação

AL – anticorpo anticoagulante lúpico

AVC – acidente vascular cerebral

AZA – azatioprina

BPN – baixo peso ao nascer

BIO – agentes biológicos

C3, C4 – frações do complemento

CAISM – Centro de Assistência Integrado à Saúde da Mulher

CEP – Comitê de Ética em Pesquisa

CO – contracepção oral

CYC – ciclofosfamida

DIU – dispositivo intrauterino

DM – diabetes mellitus

ECO – ecocardiograma

FAN – fator antinuclear

FDA – Food and Drug Administration

GC – glicocorticoide

GIG – grande para idade gestacional

HAS – hipertensão arterial sistêmica

HBPM – heparina de baixo peso molecular

HC UNICAMP – Hospital das Clínicas da Universidade Estadual de Campinas

HCQ – hidroxicloroquina

HNF – heparina não fracionada

IECA – inibidores da enzima conversora de angiotensina

IRA – insuficiência renal aguda

MMF – micofenolato mofetil

MTX – metotrexato

PIG – pequeno para idade gestacional

RCIU – restrição do crescimento uterino

RR – risco relativo

RUPREMA – ruptura prematura de membranas

SAF – síndrome do anticorpo antifosfolípide

SNC – sistema nervoso central

Sumário

1	INTRODUÇÃO	19
1.1	Definição, história, diagnóstico e apresentação clínica do lúpus eritematoso sistêmico	19
1.2	Lúpus eritematoso sistêmico e gestação: desafios	21
1.2.1	Gestação em pacientes lúpicas transplantadas e dialíticas	23
1.2.2	Reprodução assistida em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico	23
1.3	Atividade do lúpus eritematoso sistêmico na gestação	24
1.4	Complicações obstétricas e gestacionais	25
1.5	Presença de anticorpos Anti-Ro, Anti-La e lúpus eritematoso sistêmico neonatal	25
1.6	Gestação na presença de anticorpos antifosfolípídeos	27
1.7	Ajuste medicamentoso	28
1.7.1	Anti-inflamatórios não esteroidais	29
1.7.2	Corticosteroides	29
1.7.3	Antimaláricos	30
1.7.4	Imunossupressores	30
1.7.5	Outras classes de medicações	30
1.8	Atividade de doença durante o período gestacional	31
1.9	Pré-eclâmpsia <i>versus</i> nefrite lúpica	32
1.10	Justificativas para a realização do presente estudo	32
2	OBJETIVOS	33
2.1	Objetivos gerais	33
2.2	Objetivos específicos	33
3	CASUÍSTICA E MÉTODOS	34
3.1	Análise estatística	34
3.2	Aspectos éticos	35

4	RESULTADOS.....	36
4.1	Atividade do lúpus eritematoso sistêmico durante o período gestacional 38	
4.2	Resolução das gestações e complicações maternas.....	38
4.3	Desfechos fetais.....	39
4.4	Métodos anticoncepcionais após a gestação	43
5	DISCUSSÃO	45
6	CONCLUSÕES	47
7	REFERÊNCIAS.....	49

1 INTRODUÇÃO

1.1 Definição, história, diagnóstico e apresentação clínica do lúpus eritematoso sistêmico

Lúpus eritematoso sistêmico (LES) é uma doença inflamatória autoimune crônica do tecido conjuntivo que pode atingir as mais diversas partes do organismo, como pele, articulações, rins, serosas e elementos sanguíneos, sendo mais incidente em mulheres na idade fértil¹. Quanto à raça, é mais grave em mulheres negras nos Estados Unidos², porém, no Brasil, não existe confirmação desse dado.

A etiopatologia da doença não é totalmente esclarecida, estando fatores genéticos, hormonais (como o estrogênio), ambientais (como irradiação solar, drogas, virais) e imunológicos certamente envolvidos^{1,3,4,5,6,7}.

A resposta imunológica anormal observada revela uma alteração dos linfócitos B, que produzem efetivamente os anticorpos, ou dos linfócitos T, que regulam essa produção. Com o aumento de anticorpos, cresce também o número de imunocomplexos circulantes e sua deposição, o que atrai mediadores inflamatórios, levando à lesão dos tecidos. Acredita-se que essa alteração imunológica seja resultado da combinação de uma série de fatores, mas a verdadeira etiologia permanece incerta¹.

Os sintomas gerais mais comuns são emagrecimento, anemia, artralgia e/ou artrite, sendo o envolvimento do sistema osteoarticular a mais frequente manifestação clínica. O quadro articular lembra muito o da artrite reumatoide (AR), mas no LES não ocorrem lesões erosivas, preservando-se a função articular. Pode ocorrer também, com menor frequência, necrose asséptica, principalmente do quadril, em função de vasculite e/ou corticoterapia⁸.

Observam-se alterações dermatológicas como fotossensibilidade, eritema malar (especialmente “asa de borboleta”), lesão discoide, bem como alopecia difusa, ulcerações e vasculite da mucosa oral. Quanto ao aparelho cardiovascular, podem ocorrer pericardite, miocardite, lesões endocárdicas assintomáticas (endocardite de Libman-Sacks) e envolvimento das válvulas cardíacas associado à síndrome do

anticorpo antifosfolípide (SAF)⁹. Quanto ao quadro pulmonar e pleural, observam-se pneumopatia, fibrose, derrame, hipertensão e hemorragia alveolar.

O envolvimento renal (nefrite) é a mais importante manifestação visceral e uma das maiores causas de morte, juntamente com as infecções. A Organização Mundial da Saúde (OMS) divide histologicamente a glomerulonefrite lúpica em seis classes, sendo mais importantes as classes III (glomerulonefrite proliferativa focal) e IV (glomerulonefrite proliferativa difusa), por seus prognósticos mais graves. Em pacientes com comprometimento renal importante, pode-se observar aumento da pressão arterial e perda de função renal. Podem ocorrer também glomerulonefrite progressiva ou insuficiência renal no início da doença, embora infreqüentemente, associadas a outros sintomas do LES¹.

Quanto às manifestações neuropsiquiátricas, elas podem ser primárias ou secundárias a situações clínicas diversas, como uremia, diabetes, infecção e drogas. Crises convulsivas, acidentes vasculares cerebrais (AVC) e quadros orgânicos como perda da memória, desorientação têmporo-espacial, irritabilidade, depressão, alteração de comportamento e psicoses, entre outros, podem ocorrer nesses pacientes¹.

As alterações hematológicas do LES são anemia normocrômica (eritropoiese retardada ou falta de ferro) ou anemia hemolítica, leucopenia (embora possa ocorrer leucocitose em pacientes usuários de corticosteroides) e plaquetopenia¹.

Para a formulação do diagnóstico de LES, podemos solicitar exames inespecíficos como hemograma, buscando a presença de anemia, leucopenia ou trombocitopenia, e sedimento urinário alterado pela presença de protenúria, hematúria e cilindrúria. Exames específicos como o fator antinúcleo (FAN), positivo em 95-98% dos casos, e autoanticorpos como anti-DNA de dupla hélice (AADNA), anti-Sm e anticardiolipina também são importantes para o diagnóstico. Os critérios classificatórios do LES foram listados pelo Colégio Americano de Reumatologia (ACR)¹⁰, visando à melhor uniformização do diagnóstico, e compõem a tabela do Anexo 1. A presença de quatro ou mais desses critérios, afastadas outras causas, configura o diagnóstico de LES (Anexo 1).

1.2 Lúpus eritematoso sistêmico e gestação: desafios

Mulheres com LES têm taxa de fertilidade preservada mesmo durante os períodos de exacerbação da doença, exceto quando há insuficiência renal significativa ou administração de fármacos como ciclofosfamida, que pode causar infertilidade^{11,12}. Nas pacientes que desejam engravidar e têm indicação de agentes alquilantes, métodos para a preservação da fertilidade devem ser abordados, especialmente os análogos ao hormônio liberador de gonadotrofina (GnRH)¹³.

Toda paciente diagnosticada com LES deve receber aconselhamento quanto aos métodos contraceptivos (anticoncepcional oral, implantes subcutâneos e dispositivos intrauterinos — DIU), com base, principalmente, no risco de trombose individualizado. Nas gestantes com doença sem atividade e ausência de anticorpo antifosfolípídeo (Ac aFL), pílulas combinadas podem ser utilizadas^{13,14}. Pacientes com SAF secundária devem usar somente pílulas à base de progesterona. Outra opção segura para essas pacientes é o DIU^{15,16}.

Desde a década de 1970, a gestação em pacientes lúpicas é desaconselhada devido a consequências por vezes irreversíveis tanto para a mãe quanto para o feto. Houve uma mudança radical nesse cenário. Com a atuação de equipe multidisciplinar, formada por obstetras, pediatras, reumatologistas e nefrologistas, tornou-se possível que esse período, considerado de alto risco, transcorresse com maior chance de resultados satisfatórios^{17,18}.

Um estudo realizado no Reino Unido, entre 2000 e 2003, incluindo 13.555 gestantes com diagnóstico de LES, comparadas a controles saudáveis, observou que as pacientes apresentam maior chance de evoluir com diabetes gestacional, hipertensão arterial sistêmica (HAS) e pulmonar, além de insuficiência renal e trombofilias¹⁹.

Durante a gestação, a pré-eclâmpsia acomete 22,5% das pacientes lúpicas, em comparação a 7,6% da população geral. Restrição do crescimento intrauterino e prematuridade também são mais frequentes nessas pacientes, assim como sepse, AVC, trombooses, plaquetopenias e sangramentos²⁰.

Assim, a gestação em lúpicas não é isenta de complicações, com altas taxas de morbimortalidade em relação a controles normais. Todavia, se houver acompanhamento adequado e multidisciplinar, torna-se viável²¹.

O aconselhamento pré-gestacional é parte fundamental desse processo. A futura gestante deve ser informada dos potenciais riscos para ela e o bebê. Devem ainda ser previamente avaliados fatores como a idade da mulher; se houve gestação prévia e se na mesma ocorreram complicações; quais os critérios diagnósticos presentes e se houve atividade da doença nos últimos seis meses; se há presença de SAF; se anticorpos como anti-Ro/La estão positivos; e, finalmente, quais medicações estão sendo utilizadas no momento da concepção²².

São consideradas de alto risco as pacientes que apresentam história obstétrica desfavorável, nefrite lúpica, insuficiência renal e cardíaca, hipertensão pulmonar, doença pulmonar intersticial, uso atual de altas doses de corticoide e SAF^{13,17}.

A gestação somente será contraindicada em pacientes com hipertensão pulmonar grave (pressão sistólica da artéria pulmonar > 50 mmHg) e AVC prévio nos últimos seis meses. O grupo de maior gravidade inclui pacientes com doença pulmonar restritiva, com capacidade vital forçada < 1 L, insuficiência cardíaca classe III-IV, insuficiência renal com creatinina superior a 2,8, indício de atividade de doença nos últimos seis meses e antecedente de pré-eclâmpsia grave^{13,2}.

Quadro 1 – Situações nas quais a gestação em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico é desaconselhável

Contraindicações absolutas para a gravidez
Hipertensão pulmonar grave (pressão arterial sistólica pulmonar > 50 mmHg)
Doença pulmonar restritiva grave (capacidade vital forçada < 1 L)
Insuficiência renal crônica
História prévia de pré-eclâmpsia ou HELLP
Contraindicações relativas ou casos em que a gravidez deve ser postergada
Atividade de doença severa nos últimos seis meses
Nefrite lúpica em atividade
Acidente vascular encefálico nos últimos seis meses

Fonte: Lateef e Petri²⁹.

1.2.1 Gestação em pacientes lúpicas transplantadas e dialíticas

A gestação em pacientes com insuficiência renal crônica dialítica é um evento bastante incomum. O registro australiano e neozelandês aponta 105 gestações em pacientes dialíticas no período de 1973 a 2009²³. Dois desses casos ocorreram em pacientes com nefrite lúpica. Uma delas já dialisava previamente à gestação, e a outra necessitou de diálise durante o período. Em ambos os casos, as pacientes desenvolveram pré-eclâmpsia, evoluindo com partos prematuros de 31 e 29 semanas, respectivamente, sendo que os neonatos apresentaram restrição de crescimento intrauterino (RCIU), necessitando de cuidados intensivos²⁴.

Em 2003, o registro americano de pacientes gestantes transplantadas reportou 36 pacientes lúpicas que tiveram 60 gestações, em comparação a outras 247 gestações em transplantadas não portadoras de LES²⁵. Não houve diferença entre os grupos em relação a abortos e pré-eclâmpsia. É sempre importante rever o uso de fármacos nesse grupo de pacientes, principalmente pelo fato de o micofenolato ser teratogênico. Durante o período gestacional, 5% das pacientes lúpicas apresentaram rejeição renal, comparadas a 3% do grupo controle²⁵.

A gestação em pacientes com transplante renal por nefrite lúpica não deve ser desencorajada. Resultados satisfatórios têm sido obtidos em pacientes com doença inativa, com bom controle pressórico e níveis adequados de creatinina^{25,26}.

1.2.2 Reprodução assistida em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico

Mulheres com LES e fertilidade diminuída devem experimentar estimulação ovariana com hormônios exógenos, manipulação hormonal que pode aumentar o risco de atividade da doença^{13, 27}.

Macedo et al. relataram o caso de uma paciente de 39 anos lúpica e hipertensa, com infertilidade devido à endometriose. Ela foi submetida à fertilização *in vitro* (FIV), evoluindo sem complicações, tendo parto a termo e sendo a criança saudável²⁸.

De acordo com recomendações da *European League Against Rheumatism* 2016 (EULAR), técnicas de reprodução assistida, como indução de ovulação e

protocolos de fertilização *in vitro*, são seguras em pacientes sem atividade de doença¹³.

1.3 Atividade do lúpus eritematoso sistêmico na gestação

A suspeita é de que o principal problema nesse período seja a exacerbação da atividade de doença. Estudos apontam que 25 a 65% das pacientes apresentam novo quadro de atividade da doença²⁹.

Felizmente, a maioria das manifestações é leve a moderada, sendo as musculoesqueléticas as mais comuns, enquanto as hematológicas e renais são menos frequentes (30%). Uma pequena porcentagem das pacientes desenvolve grave atividade de doença, principalmente as que apresentam: atividade de doença nos últimos seis meses pré-concepção; nefrite lúpica prévia; descontinuidade do uso de hidroxicloroquina (HCQ) e azatioprina; baixo complemento; presença de AADNA, trombose prévia; e anticorpos antifosfolípidos³⁰. Nas pacientes com doença ativa no momento da concepção, o risco de atividade grave é 7,25 vezes maior, como demonstrou o *Hopkins Lupus Pregnancy Cohort*, estudo longitudinal com 2.000 pacientes com diagnóstico de LES acompanhadas no serviço da Universidade de Medicina John Hopkins, Baltimore^{30,31}.

Já durante o período gestacional, a atividade de doença está relacionada ao anticorpo antifosfolípido e a mudanças nas respostas Th1 e Th2 e sua interação com hormônios que amplificam o efeito inflamatório (estrogênio e prolactina)³².

Alguns autores concluem que não existe padrão consistente na frequência das exacerbações nem maior incidência em algum dos trimestres, sendo o risco equivalente entre os três períodos^{30,31}.

Quadro 2 – Fatores de risco para exacerbações: pré-gestacional³¹

➤ Doença ativa durante os seis meses antes da concepção
➤ História de nefrite lúpica ativa
➤ Suspensão de medicação antimalárica e azatioprina
➤ SLEDAI > 5
➤ Múltiplas exacerbações pré-concepção
➤ AADNA reagente
➤ Hipocomplementemia
➤ Trombose prévia
➤ 3 Ac aFL

1.4 Complicações obstétricas e gestacionais

Comparadas a mulheres normais, as pacientes lúpicas apresentam maior risco gestacional de óbito materno, pré-eclâmpsia, trombozes, infecções, sepse e complicações hematológicas^{29,19}.

O risco de pré-eclâmpsia é 3 a 5 vezes maior, complicando 16-30% das gestações com LES^{29,35,36}. Cerca de 25% das gestações não são bem-sucedidas, tendo como fatores predisponentes: idade materna avançada; história pessoal ou familiar de pré-eclâmpsia; hipertensão ou diabetes mellitus pré-existentes; obesidade^{29,37}; história ou atividade de nefrite; queda de complemento; e trombocitopenia²⁹. Aproximadamente metade dos partos resulta em nascimentos prematuros^{29,38}.

Em cerca de 10 a 30% das gestações há restrição do crescimento fetal e recém-nascidos (RN) pequenos para a idade gestacional^{29,39,40}. Preditores negativos para a sobrevivência fetal são: nefrite lúpica; proteinúria; hipertensão; trombocitopenia; atividade de doença; e presença de antifosfolipídeos^{29,41-45}.

1.5 Presença de anticorpos Anti-Ro, Anti-La e lúpus eritematoso sistêmico neonatal

A única classe de anticorpo capaz de atravessar a barreira placentária, fornecendo imunidade passiva ao RN, é a das IgG⁴⁶. Essa transferência de anticorpo da mãe para o feto é mediada por receptores FcRn expressos nas células dos sinciciotrofoblastos. O processo é iniciado no segundo trimestre da gestação, havendo aumento progressivo dos níveis de anticorpo na corrente sanguínea fetal (Figura 1)^{46,47}.

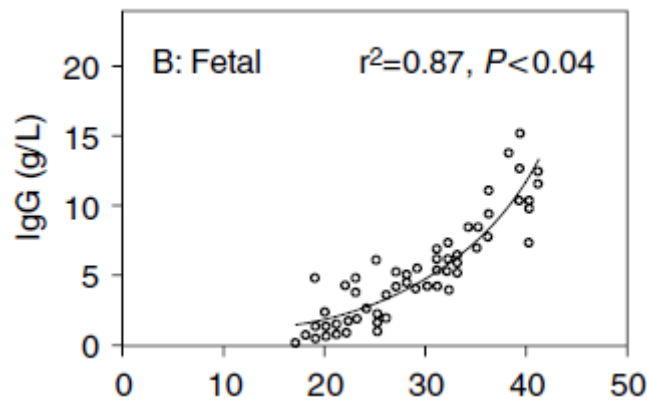


Figura 1 – Níveis de anticorpo na corrente sanguínea fetal. Adaptado de Simister⁴⁷

Ao iniciar o planejamento gestacional de uma paciente lúpica, é fundamental conhecer seu painel de anticorpos, sendo de extrema importância a dosagem dos anticorpos Anti-Ro e Anti-La, presentes, respectivamente, em 25-30% e 15% das pacientes^{48,49}. Ambos são imunoglobulinas do tipo IgG e transmissíveis pela placenta⁴⁹.

A presença materna desses anticorpos está relacionada ao lúpus neonatal (LN), cujas principais manifestações são: *rash* malar, manifestações hematológicas, manifestações no sistema nervoso central e alterações hepáticas. Essas manifestações são reversíveis cerca de seis a oito meses após o nascimento, tempo médio para o clareamento dos anticorpos maternos da corrente sanguínea do concepto⁴⁸.

De acordo com o registro americano, as manifestações cutâneas estão presentes em cerca de 37% dos casos de LN⁵⁰. A frequência das manifestações hematológicas é desconhecida; pode haver anemia hemolítica, neutropenia e trombocitopenia⁵¹.

A manifestação mais temida do LN é o acometimento cardíaco, visto que seus danos são irreversíveis^{13,29,48}. Manifestações cardíacas variam desde defeitos de condução, anormalidades estruturais e cardiomiopatia até insuficiência cardíaca congestiva⁴⁸. A mais comum é o bloqueio cardíaco congênito (BCC), com alta taxa de mortalidade fetal (15-30%). Sobreviventes necessitam de marca-passo, aumentando significativamente a morbidade^{48,52}. O BCC afeta cerca de 2% das crianças nascidas

de mulheres primigestas com anticorpo anti-Ro. O risco aumenta para aproximadamente 16-20% em gestações subsequentes^{29,48}.

Embriologicamente, o coração humano adquire as características do órgão adulto por volta de 16 a 18 semanas de gestação. A lesão no sistema de condução cardíaco do LN ocorre geralmente entre 18 e 24 semanas. Coincidentemente, é nesse período que acontece a elevação abrupta da passagem transplacentária de IgG materno-fetal, reforçando o mecanismo fisiopatológico do Anti-Ro/Anti-La. Dessa forma, é mandatória a realização de ecocardiograma fetal da 16^a à 26^a semana de gestação, embora não existam evidências da efetividade desses protocolos^{13,48}.

Em caso de bloqueios atrioventriculares detectados intraútero, faz-se necessário o uso de corticoides fluorados como dexametasona e betametasona^{53,54}. A imunoglobulina intravenosa é uma opção alternativa, assim como a plasmaferese, porém são necessários mais estudos para estabelecer a real eficácia desses métodos.

1.6 Gestação na presença de anticorpos antifosfolídeos

A presença de anticorpos antifosfolídeos (Ac aFL) durante a gestação confere risco aumentado de pré-eclâmpsia, insuficiência placentária, RCIU e parto pré-termo²⁹.

Os Ac aFL estão presentes em 25 a 50% dos pacientes com LES, mas apenas uma fração deles desenvolve SAF (Quadro 3)⁵⁵.

Quadro 3 – Critérios de classificação da síndrome do anticorpo antifosfolípide

CRITÉRIOS CLÍNICOS
Um ou mais episódios de trombose vascular: venosa, arterial ou de pequenos vasos.
≥ 3 abortos (< 10 semanas de gestação), sendo outras causas excluídas.
Morte fetal (> 10 semanas de gestação, com morfologia fetal normal).
Nascimento prematuro de criança morfológicamente normal (< 34 semanas) em consequência de pré-eclâmpsia, eclâmpsia e insuficiência placentária.

CRITÉRIO LABORATORIAL
<p>Presença de pelo menos um dos anticorpos abaixo, em duas ou mais ocasiões, separadas pelo intervalo de 12 semanas:</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ Anticorpo anticoagulante lúpico. ➤ Anticorpo anticardiolipina IgM ou IgG em títulos moderados ou elevados. ➤ Anticorpo anti-beta2-glicoproteína (IgM ou IgG).
<p>O paciente com critério clínico associado ao laboratorial preenche critérios para síndrome do anticorpo antifosfolípide.</p>

Adaptado de Miyakis et al⁵⁵.

Dentre os três tipos de anticorpos, o anticoagulante lúpico é o mais específico em predizer o risco de desfechos negativos durante a gestação⁴³.

Mulheres assintomáticas, apenas com Ac aFL persistentemente positivos, devem receber ácido acetilsalicílico (AAS) em baixas doses^{13,29}.

Pacientes com perdas fetais precoces, recorrentes ou mais tardias, sem história de trombose sistêmica, devem ser tratadas com AAS e doses profiláticas de heparina, ocorrendo redução significativa do risco de perda gestacional^{13,56,57}.

Pacientes com trombose sistêmica prévia devem receber doses terapêuticas de heparina durante toda a gestação e cerca de seis semanas após o parto⁵⁸.

1.7 Ajuste medicamentoso

Preocupações sobre a toxicidade da medicação levam à interrupção desnecessária da terapia, podendo resultar em aumento da atividade de doença. De modo geral, deve-se manter o tratamento de base durante e após o período gestacional. Contudo, as opções de tratamento são limitadas, devendo-se evitar medicações que causem danos ao feto.

O uso de fármacos na gravidez está categorizado pela *Food and Drugs Administration* (FDA), conforme o Quadro 4. Na classe A estão relacionadas medicações para as quais estudos controlados demonstraram ausência de risco fetal. Na classe B encontram-se medicações para as quais estudos em animais demonstraram riscos, não confirmados em humanos. Na classe C encontram-se

medicações que não foram testadas em humanos, razão pela qual o risco não pode ser excluído. A Classe D inclui medicações para as quais há evidência de risco fetal. Já a Classe X reúne as medicações contraindicadas.

Quadro 4 – Categorias dos fármacos a usar na gravidez segundo a *Food and Drugs Administration*

Categoria FDA	Fármacos
B	AINEs, ISCOX-2, sulfassalazina, HCQ, infliximabe, adalimumabe.
C	CSA, IgIV, Rituximab, abatacept, aspirina, Prednisona.
D	AINEs (3º trimestre), sulfassalazina (próximo do parto), AZA, CYC, MMF.
X	MTX, LEF.
AINEs: anti-inflamatórios não esteroidais; AZA: azatioprina; CSA: ciclosporina A; CYC: ciclofosfamida; FDA: <i>Food and Drug Administration</i> ; HCQ: hidroxiclороquina; IgIV: imunoglobulina intravenosa; ISCOX2: inibidores seletivos da COX-2; LEF: leflunomida; MMF: micofenolato mofetil; MTX: metotrexato; TNF- α : inibidores do fator de necrose tumoral alfa.	
Adaptado de Hochberg et al. ⁵⁹	

1.7.1 Anti-inflamatórios não esteroidais

O uso dos anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) é seguro durante o primeiro e o segundo trimestres de gestação em grávidas com função renal normal. Após esse período, podem causar oligoâmnio e, a partir da 32ª semana, aumentam em cerca de 15 vezes o risco de fechamento precoce do ducto arterioso^{29,60,61}.

Coxibes são proscritos, pois diminuem a implantação do embrião, e há poucos dados sobre seu uso no período gestacional²⁹.

1.7.2 Corticosteroides

Deve-se sempre usar a menor dose necessária para o controle da atividade de doença, uma vez que altas doses elevam o risco de diabetes, hipertensão, pré-eclâmpsia e ruptura prematura de membranas (RUPREMA)⁶⁰. Todavia, quando surgem *flares* moderados a graves, pode-se usar pulso de metilprednisolona.

Corticoides fluorados como betametasona e dexametasona são utilizados apenas para maturidade pulmonar fetal (em casos de prematuridade) e para o tratamento de BCC no LN^{29,62}.

1.7.3 Antimaláricos

A HCQ deve ser mantida, sendo recomendada em todas as gestações de pacientes lúpicas^{13,29,63}. Estudos têm comprovado a segurança da medicação e a redução da atividade de doença materna em pacientes que mantêm o uso, sem efeitos nocivos sobre o feto (perda auditiva ou oftalmológica)⁶⁴.

A suspensão da HCQ provoca aumento do número de exacerbações da doença. Além disso, seu uso sustentado inibe o risco de BCC e LN²⁹.

1.7.4 Imunossupressores

O uso de azatioprina é seguro durante a gestação. Sua dose máxima deve ser de 2 mg/kg/dia, a fim de evitar o risco de citopenias e imunossupressão fetal⁶⁰.

Outros imunossupressores que não aumentam o risco fetal são os inibidores da calcineurina — tacrolimus e ciclosporina —, esta contraindicada durante o aleitamento⁶⁰.

A leflunomida é considerada teratogênica e deve ser suspensa dois anos antes da gestação. Ciclofosfamida, metotrexato e micofenolato mofetil (MMF) são contraindicados e devem ser descontinuados pelo menos três meses antes da concepção. O uso de sulfassalazina é seguro, mas deve ser interrompido duas semanas antes do parto por provocar aumento da icterícia⁶⁰.

Dados sobre os agentes biológicos são muito limitados. O rituximabe e o belimumabe devem ter o uso interrompido. O rituximabe atravessa a barreira placentária, podendo causar depleção de linfócito no RN²⁹.

1.7.5 Outras classes de medicações

Este estudo observou o uso de medicações complementares para comorbidades, como bisfosfonatos, estatinas, hipoglicemiantes orais, anticoncepcionais, entre outras.

O arsenal de anti-hipertensivos seguros é bastante limitado, devendo-se optar por hidralazina, metildopa, nifedipina e labetalol.

Quanto aos anticoagulantes, a heparina de baixo peso molecular (HBPM) e a heparina não fracionada (HNF) têm eficácia e segurança semelhantes, não atravessando a placenta⁶⁵.

O *warfarin* é contraindicado, especialmente durante o primeiro e o terceiro trimestres, sendo teratogênico e podendo causar sangramentos fetais⁶⁶.

A suplementação de cálcio deve ser mantida, especialmente nas pacientes que fazem uso de HBPM e glicocorticoide (GC). Bisfosfonatos devem ser descontinuados de 6 a 12 meses antes da gestação⁶⁷. A suplementação de vitamina D deve ser continuada e, se possível, acompanhada com dosagens de seu nível¹³.

Pacientes com risco de pré-eclâmpsia, especialmente aquelas com nefrite prévia e presença de Ac aFL, devem receber AAS em baixa dosagem^{68,69}.

1.8 Atividade de doença durante o período gestacional

Há grande complexidade em reconhecer a atividade da doença, já que muitas alterações fisiológicas da gestação podem se confundir com características de doença ativa²⁹, como rubor facial, *rash* malar e queda capilar no período pós-parto da alopecia. Um médico não experiente pode ter dificuldade para diferenciar a síndrome do túnel do carpo da artralgia. Anemia dilucional e plaquetopenia também podem ocorrer como manifestações fisiológicas da gestação, confundindo-se com a atividade hematológica do lúpus.

Parâmetros laboratoriais e julgamento clínico são as melhores ferramentas para avaliar a presença de *flare*²⁹.

O manejo da paciente não termina com o parto, uma vez que o período do puerpério também é considerado de alto risco, com possibilidade de reativação da doença, além de fenômenos tromboembólicos, principalmente nas pacientes com SAF secundária⁷⁰. Dessa forma, as gestantes devem receber cuidado e aconselhamento desde o período pré-natal até o pós-parto, a fim de reduzir os riscos de complicação^{13,29}.

1.9 Pré-eclâmpsia *versus* nefrite lúpica

Durante a gestação, um dos maiores desafios é a diferenciação entre a atividade da doença renal e formas graves de pré-eclâmpsia, visto que compartilham características clínicas semelhantes, como proteinúria, hemólise, hipertensão arterial e edema^{29,69}.

1.10 Justificativas para a realização do presente estudo

Existem poucos dados na literatura nacional sobre LES e suas complicações gestacionais, desde alterações maternas próprias da gestação até atividade lúpica e repercussões fetais. A estatística anterior desse serviço, quando comparada à dos demais países em desenvolvimento, evidencia um maior índice de atividade de doença no período gestacional. Desse modo, a sistematização de dados referentes às pacientes lúpicas gestantes atendidas no Hospital das Clínicas da UNICAMP/Centro de Atenção Integral à Saúde da Mulher, a partir de 2002, permite melhor conhecimento sobre as características da gestação nessa amostra, comparativamente às pacientes híginas. A partir desses dados, poderemos contribuir para a melhoria do conhecimento sobre o período gestacional de pacientes portadoras de LES e estabelecer novas medidas para diminuir as complicações materno-fetais, bem como a conduta na vigência de alterações.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivos gerais

Avaliar se cada gestação está sendo adequadamente programada; avaliar a evolução clínica na gestação e no puerpério em mulheres lúpicas e os resultados neonatais conforme a presença ou não de atividade da doença, descrevendo em qual dos trimestres, ou se no puerpério, esse índice de atividade é mais frequente; que tipos de alterações são mais prevalentes e mais graves de acordo com o órgão e o sistema acometidos, descrevendo ainda se há correto manejo na manutenção do uso de HCQ, antiagregantes plaquetários e anticoagulação, bem como no acompanhamento intra e extrauterino do neonato para a investigação de LES neonatal. Além disso, descrever se as pacientes estão sendo aconselhadas sobre o controle da natalidade após a gestação.

2.2 Objetivos específicos

1. Descrever os efeitos da gestação no LES, relatando as principais manifestações clínicas e laboratoriais desencadeadas nessa fase.
2. Descrever os efeitos do LES na gestação, evidenciando complicações maternas como pré-eclâmpsia grave, RUPREMA e parto prematuro.
3. Descrever o efeito do LES nos fetos, avaliando os abortos, os óbitos fetais, a restrição do crescimento intrauterino e a presença de LES neonatal e suas manifestações.
4. Avaliar o método contraceptivo utilizado anteriormente à concepção e recomendado após o término da gestação.
5. Avaliar se a prescrição de sulfato de HCQ, AAS e anticoagulantes está sendo adequadamente empregada.

3 CASUÍSTICA E MÉTODOS

Este estudo observacional foi realizado em um único centro, o Complexo Hospitalar da UNICAMP, que conta com um Hospital das Clínicas e um Hospital da Mulher. Trata-se de um centro referência que atende aproximadamente 4 milhões de habitantes e realiza cerca de 2.800 partos de alta complexidade por ano. Existe, no serviço, um protocolo assistencial elaborado especificamente para o atendimento das gestantes com LES.

No período de janeiro de 2002 a dezembro de 2012 foram incluídas 58 mulheres com LES, num total de 69 gestações, acompanhadas, durante a gestação e o parto, nos ambulatórios de reumatologia e pré-natal de alto risco da instituição.

Todas atendiam aos critérios classificatórios do ACR (1982 e 1997)⁴ e tinham idade superior a 18 anos. Os RN foram acompanhados desde o nascimento até a alta hospitalar.

A atividade de doença foi avaliada pelo SLEDAI, calculada seis meses antes do início da gestação e em todos os momentos em que as gestantes apresentavam alterações clínicas e laboratoriais. A atividade foi considerada leve a moderada quando > 4 e grave quando > 125 .

Foi desenvolvido formulário específico para a coleta dos dados a partir dos prontuários médicos, os quais, em seguida, foram inseridos em uma planilha no programa Microsoft Office Excel[®]. Os formulários foram devidamente arquivados para que houvesse controle de qualidade e identificação de possíveis dados inconsistentes. Foi realizada revisão no banco de dados

3.1 Análise estatística

Realizou-se análise exploratória de dados através de: frequência, porcentagem, média e desvio padrão (DP). Para que as variáveis fossem relacionadas, aplicou-se o teste exato de Fisher. Análises estatísticas foram realizadas com médias, DPs, porcentagens, correlações e teste exato de Fisher. O software utilizado para a análise foi o *Statistical Analysis System* (SAS), versão 9.4, para Windows. Considerou-se estatisticamente significativo valor $p < 0,05$.

3.2 Aspectos éticos

O estudo foi avaliado e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do Complexo Hospitalar da Universidade Estadual de Campinas (UEC) e pela Comissão de Ética Nacional sob nº 30310114.2.0000.5404, com dispensa do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido por tratar-se de revisão de prontuários.

4 RESULTADOS

Foram descritas 69 gestações em 58 pacientes, as quais foram planejadas em 16 (23%), porém desejadas em 100%. A maioria das mulheres (65%; n = 45) recebeu aconselhamento pré-natal. As pacientes tinham em média 23 (DP \pm 5,8) anos de idade no momento do diagnóstico, com duração média de doença de \pm 4,45 (DP \pm 4,83) anos. O diagnóstico de LES foi realizado durante o período gravídico em quatro pacientes (5,8%). A média de idade das gestantes no momento do parto foi de 33 (DP \pm 7) anos, e cerca de 76% (n = 53) delas tinham entre 31 e 45 anos no momento da gestação. Quanto à história obstétrica pregressa (Tabela 5), 34,8% (n = 24) eram nulíparas; 4% (n = 12) tinham realizado aborto prévio; e 7,3% (n = 5) tiveram parto com natimorto. Cerca de 45% (n = 31) das gestantes tinham filhos vivos antes do diagnóstico.

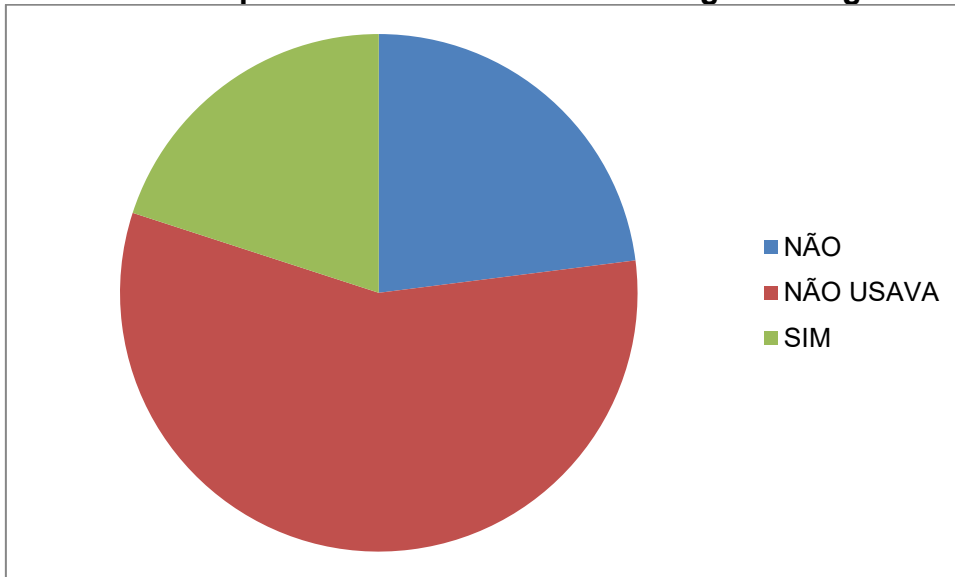
Tabela 1 – História gestacional materna

Variável	N	%
Nulípara	24	34,8
Gesta		
1	24	34,8
2	27	39,1
3 ou mais	18	26,1
Nº de partos		
0	31	44,9
1	26	37,7
2	10	14,5
Aborto prévio	12	17,4
Natimorto	5	7,3
Filhos vivos pré-LES	31	44,9

LES: lúpus eritematoso sistêmico.

A atividade da doença pré-concepção foi avaliada pelo SLEDAI (Tabela 11) e calculada seis meses antes da fecundação. Observou-se que 72,5% (n = 50) das pacientes não apresentavam atividade de doença; 18,8% (n = 13) apresentavam doença com atividade leve a moderada; e 8,7% (n = 6), atividade grave.

Durante a gestação, 93% (n = 63) das mulheres faziam uso de imunossupressor, sendo que 43,4% usavam antimaláricos (Gráfico 1). Esses foram suspensos em 20% das pacientes por conta própria ou pelo primeiro médico com o qual tiveram contato assim que o diagnóstico gestacional foi realizado.

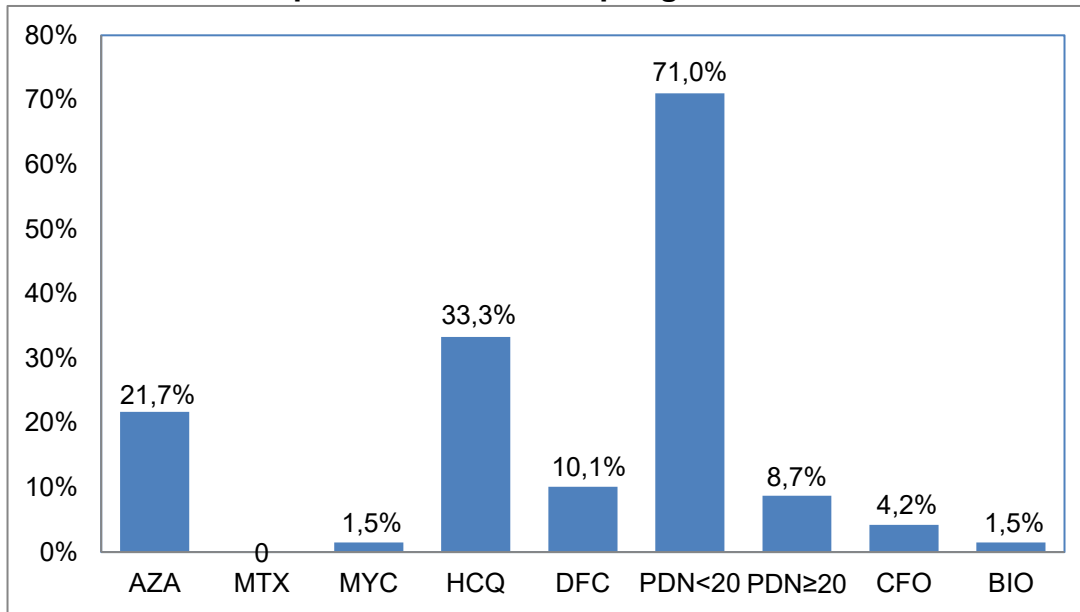
Gráfico 1 – Suspensão do antimalárico no diagnóstico gestacional

Cerca de 80% das pacientes faziam uso de prednisona, a maior parte em dose baixa (Gráfico 2). Nenhuma gestante fazia uso de metotrexato, e uma única paciente usava ciclofosfamida endovenosa, sendo suspenso o tratamento assim que a gestação foi diagnosticada.

Comorbidades como HAS e diabetes estavam presentes em 23% das gestantes, sendo que 17,4% tinham SAF associada e 26,1% apresentavam um ou mais anticorpos antifosfolípídeos, sem SAF.

Alterações cutâneas e articulares predominavam nesse grupo de pacientes, e nefrite lúpica já havia acometido 26% (Tabela 3).

Em relação ao planejamento de futuras gestações, 98% das pacientes receberam orientações contraceptivas, sendo que 62% iniciaram imediatamente novo método contraceptivo a fim de planejar melhor uma nova gestação, enquanto 35% foram encaminhadas à laqueadura.

Gráfico 2 – Terapia medicamentosa pré-gestacional

AZA: azatioprina; MTX: metotrexato; MMF: micofenolato mofetil; HCQ: hidroxiclороquina; DFC: difosfato de cloroquina; PDN < 20: prednisona < 20 mg/dia; PDN ≥ 0,5: prednisona ≥ 0,5mg/Kg/dia; CYO: ciclofosfamida; BIO: biológicos.

4.1 Atividade do lúpus eritematoso sistêmico durante o período gestacional

Novo *flare* foi descrito em 47,8% dos casos (n = 33), principalmente durante o segundo e o terceiro trimestres da gestação. Novamente, as manifestações cutâneo-articulares foram as principais, sendo os quadros de atividade leve mais frequentes. Atividade renal ocorreu em 25%; e atividade grave, de acordo com o SLEDAI, em 16% (Tabela 8).

4.2 Resolução das gestações e complicações maternas

Quanto à via de parto, 75% (n = 48) das pacientes passaram por cesárea. Foi diagnosticado diabetes gestacional em 2,9% (n = 2), pré-eclâmpsia em 10% (n = 7) e sepse em 2% (n = 2). Não houve casos de eclâmpsia ou síndrome HELLP, e ocorreram dois óbitos maternos (Tabela 2).

Tabela 2 – Resolução da gestação e complicação materna

Variável	n	%
Parto		
Cesárea	48	75,0
Normal	16	25,0
Óbito materno	2	2,89
DM gestacional	2	2,89
Sepse	2	2,89
Pré eclâmpsia	7	10,1
Eclâmpsia	0	0
HELLP	0	0
Idade parto		
até 30	16	23,2
31 a 45	53	76,8

DM gestacional: diabetes mellitus gestacional.

4.3 Desfechos fetais

Óbito fetal foi o desfecho em 15,9% (n = 10); aborto, em 8,7% (n = 6); APGAR 5', em 39 RN > 7; e APGAR 10' > 7, em 42 RN. Trinta e oito RN foram prematuros (59%), sendo que 10,9% apresentaram prematuridade extrema (inferior a 28 semanas) e 11,7% necessitaram de cuidados intensivos (Tabela 5).

Defeitos congênitos foram descritos em três RN, sendo um com tetralogia de Fallot. Nesse caso, a mãe apresentava nefrite lúpica em atividade, fazendo tratamento com ciclofosfamida endovenosa. As outras más-formações observadas foram megadolicouréter (n = 1) e hidronefrose (n = 1), em mães sem atividade de doença nos seis meses prévios a gestação, em uso de baixa dose de prednisona e sem *flare* durante o período gestacional. Foi descrito apenas um caso de LES neonatal, o qual apresentou alterações cutâneas e hematológicas, sem alterações cardíacas (Tabela 5).

Tabela 3 – Manifestações do lúpus eritematoso sistêmico pré-gestacional

Variável	n	%
FAN	68	98,6
Artrite	56	81,2
Alteração imunológica	50	72,4

AADNA	34	42,2
Anti-Sm	10	14,9
Fotossensibilidade	48	69,6
Alteração hematológica	37	53,6
<i>Rash</i> malar	35	50,7
Serosite	18	26,0
Alteração renal	18	26,0
Lúpus discoide	9	13,0
Alteração neurológica	8	11,5
Úlceras orais	6	8,7

FAN: fator antinúcleo; AADNA: anticorpo anti-DNA de dupla hélice.

Tabela 4 – Manifestações da doença e alterações laboratoriais durante gestação

Variável	n	%
Reativação na gestação	33	47,80
1° TRIMESTRE	3	4,40
2° TRIMESTRE	8	11,60
3° TRIMESTRE	16	23,20
Puerpério	7	10,10
Tipo de atividade na gestação		
Artrite	9	16,30
Atividade cutânea	16	29,00
Atividade hematológica	14	25,40
AHAI	3	5,45
Plaquetopenia	4	7,27
Leucopenia	7	12,70
Serosite	1	1,80
Renal	14	25,40
Vasculite SNC	1	1,80
AADNA	7	10,10
Consumo de complemento		
SLEDAI	27	39,20
Sem atividade	38	55,90
Atividade	19	27,90
Atividade grave	11	16,20

SLEDAI: Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index

Tabela 5 – Desfechos fetais

Variáveis	N	%
Óbito fetal	10	15,90
Aborto	6	8,70
APGAR 5'		
até 6	2	4,60
≥ 7	42	95,50
Prematuridade	38	59,40
< 28 SEM	7	10,90
28 – 34 SEM	13	20,30
34 – 37 SEM	17	26,60
Necessitou de UTI	7	11,70
PIG	11	18,30
AIG	49	81,70
GIG	0	0
Defeitos congênitos	3	4,34

PIG: pequeno para idade gestacional; AIG: adequado para idade gestacional; GIG: grande para idade gestacional; SEM: semanas.

Tabela 6 – Prescrição de acetilsalicílico e anticoagulante adequados e solicitação de ecocardiograma fetal em pacientes com Anti-Ro e/ou Anti-La

Variáveis	N	%
Anti RO/LA + ECO fetal	28	35,1
Não	10	35,7
Sim	18	64,2
SAF ANTICOAG	12	17,4
Não	4	33,3
Sim	8	66,6
Ac aFL em uso de AAS	22	31,8
Não	13	59,1
Sim	9	49,9

ECO: ecocardiograma; ANTICOAG: anticoagulada adequadamente; AAS: ácido acetilsalicílico.

Tabela 7 – Associação de SLEDAI pré e variáveis

SLEDAI PRÉ

	Sem atividade		Atividade		Atividade grave		Valor p
	n	%	n	%	n	%	
Parto							1,0000
	3		1		1		
Cesárea	35	74,5	9	75,0	4	80,0	
Normal	12	25,5	3	25,0	1	20,0	
Prematuridade							0,0531
	3		1		1		
Não	23	48,9	3	25,0	0	0,0	
Sim	24	51,1	9	75,0	5	100,0	
APGAR 1'							0,7073
	16		6		3		
até 6	5	14,7	0	0,0	0	0,0	
≥ 7	29	85,3	7	100,0	3	100,0	
APGAR 5'							1,0000
	16		6		3		
até 6	2	5,9	0	0,0	0	0,0	
≥ 7	32	94,1	7	100,0	3	100,0	
Óbito fetal							0,0680
Não	44	88,0	11	84,6	3	50,0	
Sim	6	12,0	2	15,4	3	50,0	

Teste exato de Fisher; SLEDAI: Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index.

Tabela 8 – Associação de SLEDAI pós e variáveis

SLEDAI PÓS			
Sem atividade	Atividade	Atividade grave	Valor p

	n	%	n	%	n	%	
Parto							0,3712
	3		1		1		
Cesárea	28	80,0	13	72,2	6	60,0	
Normal	7	20,0	5	27,8	4	40,0	
Prematuridade							0,0079
	3		1		1		
Não	18	51,4	8	44,4	0	0,0	
Sim	17	48,6	10	55,6	10	100,0	
APGAR 1'							0,4309
	8		9		7		
até 6	5	16,7	0	0,0	0	0,0	
≥ 7	25	83,3	10	100,0	4	100,0	
APGAR 5'							1,0000
	8		9		7		
até 6	2	6,7	0	0,0	0	0,0	
≥ 7	28	93,3	10	100,0	4	100,0	
Óbito fetal							< 0,0001
Não	38	100,0	15	78,9	5	45,5	
Sim	0	0,0	4	21,1	6	54,5	

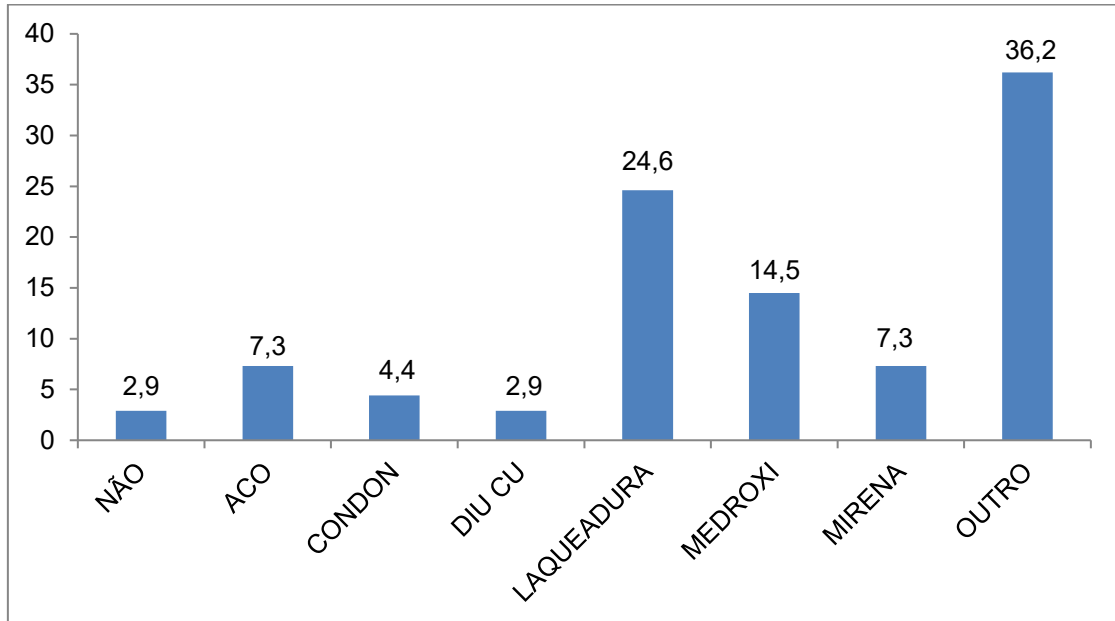
SLEDAI: Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index.

4.4 Métodos anticoncepcionais após a gestação

Após a resolução do quadro gestacional, todas as puérperas foram encaminhadas ao planejamento familiar para que futuras gestações pudessem ser adequadamente planejadas e/ou evitadas. Os métodos mais indicados na primeira consulta do planejamento foram a implantação de DIU e a medroxiprogesterona. Cerca de 25% das gestantes tiveram indicação de laqueadura. Em 36% das

pacientes, o método foi discutido e, enquanto amamentavam exclusivamente, indicou-se o uso associado de método de barreira, sendo o método definitivo abordado posteriormente.

Gráfico 3 – Aconselhamento do método anticoncepcional pós-gestação



ACO: anticoncepcional oral; DIU CU: dispositivo intrauterino de cobre; MEDROXI: medroxiprogesterona; MIRENA: dispositivo intrauterino Mirena.

5 DISCUSSÃO

Nas 69 gestações avaliadas, 47% das pacientes tiveram *flare* (Tabela 8), porcentagem esperada de acordo com estudos prévios (13-65%)⁴⁵. Estudo anterior desse mesmo centro, envolvendo 76 gestações, observou *flare* em 85% dos casos²¹. Atribuimos essa melhora ao maior uso de HCQ pelas gestantes nos últimos anos e ao menor envolvimento renal prévio à gestação nas pacientes do recente estudo (26 *versus* 66%). Nas pacientes que apresentavam envolvimento renal prévio à gestação, *flare* foi observado em 66% dos casos, sendo que nova piora da manifestação renal foi observada em 41%. Esses dados estão de acordo com estudos anteriores que demonstram, comparativamente, que em pacientes lúpicas com e sem nefrite prévia o risco de *flare* é de 54,2 *versus* 25,0% ($p = 0,04$) e, de *flare* exclusivamente renal, de 45,7 *versus* 6,6%, com $p = 0,000138,73$. A maior parte da atividade de doença observada nessas pacientes foi de leve a moderada, com novas alterações cutâneo-articulares. Os episódios de atividade de doença foram desenvolvidos principalmente no segundo e no terceiro trimestres.

Chen et al. descreveram 83 gestações em pacientes lúpicas, as quais foram divididas em 3 grupos: pacientes com remissão há mais de 6 meses; pacientes com atividade de doença nos últimos 6 meses; e pacientes com diagnóstico de LES no período gestacional. Para esses autores, o SLEDAI calculado seis meses antes do período gestacional foi significativamente associado ao *flare* e à perda fetal⁷¹. No presente estudo (Tabela 8), no momento em que a paciente apresentou *flare*, o SLEDAI teve significativa associação com óbito fetal ($p < 0,0001$). Nas pacientes com atividade grave, o desfecho fetal foi de 50% de óbito. Nas pacientes com atividade leve a moderada, 21% das gestações evoluíram para óbito fetal, enquanto nenhum caso foi registrado nas pacientes que não tiveram *flare*. Dentre os óbitos fetais, apenas um ocorreu em gestante com SAF secundária. Uma das pacientes reativou no segundo trimestre com atividade moderada, tendo manifestações cutâneo-articulares e AVF.

O diagnóstico de LES durante o período gestacional foi realizado em quatro pacientes, sendo o resultado desastroso para todas. Em uma delas aconteceu óbito materno durante a 12^a semana de gestação, com aborto espontâneo prévio. Essa paciente apresentou plaquetopenia e serosite graves, sendo medicada com pulso de

metilprednisolona, evoluindo, em seguida, com choque séptico de foco pulmonar. As demais pacientes apresentaram atividade de doença grave e evoluíram com óbitos fetais.

O outro óbito materno ocorreu na 33ª semana de gestação, em paciente que apresentava nefrite lúpica prévia em atividade há menos de seis meses da concepção, com SLEDAI elevado. Houve piora do quadro renal, exigindo maior dose de corticoide, evoluindo com choque séptico de foco pulmonar.

Felizmente, óbitos maternos foram raros, em concordância com estudos prévios, com a primeira causa sendo a sepse (40%), seguida de atividade de doença (30%) e, menos frequentes, causas secundárias a embolia pulmonar, cardiomiopatia e falência renal^{72,73}.

Apesar de grande parte da amostra fazer uso prévio de corticoide, o diabetes gestacional foi manifestado em apenas dois casos.

Não houve diferença de manifestação da pré-eclâmpsia entre os grupos que tiveram e não tiveram *flare*, sendo a incidência de 10% (n = 7). De acordo com estudos anteriores, o risco de pré-eclâmpsia nas pacientes lúpicas é de 10 a 35%, percentual similar ao observado no presente estudo, sendo particularmente mais elevado em pacientes que apresentam doença renal crônica^{26,69}. Não houve maior incidência de pré-eclâmpsia em pacientes com SAF associada.

A prematuridade, como previsto, foi a principal complicação dos neonatos, atingindo 59%, e sendo extrema (< 28 semanas) em 10%. Registros prévios demonstram até 40% de prematuridade²⁹. A elevada atividade de doença é o principal preditor de parto prematuro em mulheres com LES⁷⁴.

LN foi diagnosticado em apenas um caso, cuja mãe não apresentou *flare*. A paciente tinha os anticorpos Anti-Ro e Anti-La positivos, porém o bebê foi adequado para a idade gestacional, tendo nascido a termo, com APGAR 9' e 10' no quinto e no décimo minutos de vida, respectivamente, apresentando apenas manifestações cutâneas e linfopenia, sem qualquer alteração cardíaca. No registro americano, o envolvimento cutâneo esteve presente em 37% dos casos de LN^{48,75}. A prevalência das alterações hematológicas não é conhecida⁴⁸.

6 CONCLUSÕES

A gestação em mulheres portadoras de LES é considerada de alto risco, sendo ainda maior nas gestações não planejadas, em pacientes com elevada atividade de doença e quando o diagnóstico ocorre na gravidez. Nessas ocasiões, mesmo com acompanhamento especializado e multidisciplinar, há maior risco de prematuridade e óbito fetal. O óbito fetal está relacionado à grave atividade de doença durante o período gestacional, com SLEDAI elevado.

A menor incidência de *flare* em nosso serviço, nos últimos dez anos, deve-se provavelmente pelo uso de antimaláricos e pela exclusão de pacientes que não eram acompanhadas conjuntamente na reumatologia. De acordo com a literatura internacional, manifestações articulares como artrite foram as de maior incidência, seguidas por alterações cutâneas e leucopenia. A taxa de ativação renal também ficou dentro do esperado, sendo que a nefrite acometeu cerca de 25% das gestantes.

Quanto às alterações próprias da gestação, a mais comum foi pré-eclâmpsia. A incidência de diabetes gestacional, mesmo no grupo de pacientes que fazia uso de corticoides, não foi maior do que a encontrada na população em geral.

Também de acordo com estudos prévios, a complicação fetal mais incidente foi a prematuridade. Felizmente, a maior parte dos casos não foi de prematuridade extrema, e, portanto, os RN não necessitaram de internação prolongada e cuidados intensivos. Houve um único caso de LES neonatal, não grave e sem envolvimento cardíaco do concepto.

Quase todas as pacientes (98%) foram encaminhadas ao planejamento familiar a fim de evitar futuras gestações não programadas. O método contraceptivo escolhido foi adequado conforme a individualidade de cada uma.

É importante que o serviço atente ainda mais para os seguintes cuidados específicos em gestantes lúpicas: prescrição de AAS em gestantes cujos anticorpos Ac aFL são reagentes sem manifestações tromboembólicas e história pregressa de perda gestacional; dose adequada de heparina na SAF, visto que há necessidade de diferenciar pacientes que necessitam de dose profilática daqueles que precisam de dose terapêutica; realização de ecocardiograma fetal em todas as pacientes que

apresentam anticorpos Anti-Ro e Anti -L; e manutenção de medicações como HCQ, de modo a diminuir a chance de complicações materno-fetais.

Por fim, assim que é diagnosticada com LES, a paciente deve ser orientada pelo médico sobre a preservação da fertilidade, sendo informada de que a gestação é possível, salvo casos de contra-indicações absolutas. O médico deve ainda encaminhá-la ao planejamento familiar a fim de evitar gestações não programadas. Quando a paciente estiver ao menos seis meses sem atividade de doença e desejar engravidar, as medicações devem ser ajustadas e ela, encaminhada ao pré-natal de alto risco, informando ao obstetra o painel de anticorpos, bem como a importância da manutenção de medicações como a HCQ. Dessa forma, potenciais complicações serão detectadas precocemente, evitando maiores danos materno-fetais.

7 REFERÊNCIAS

1. Rus V. History of systemic lupus erythematosus. In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH, editors. *Rheumatology*. 4th ed. Philadelphia (PA): Mosby-Elsevier; 2007.
2. Fessel WJ. Systemic lupus erythematosus in the community. Incidence, prevalence, outcome, and first symptoms; the high prevalence in black women. *Arch Intern Med*. 1974;134(6):1027-35.
3. Hargraves MM, Richmond H, Morton R. Presentation of two bone marrow elements: the tart cell and the L.E. cell. *Proc Staff Meet Mayo Clin*. 1948;23(2):25-8.
4. Rothfield NF. Systemic lupus erythematosus: clinical and laboratory aspects. In: McCarthy DJ, editor. *Arthritis and allied conditions*. 10th ed. Philadelphia (PA): Lea and Febiger; 1985. p. 691-714
5. Lahita RG, Bradlow HL, Kunkel HG, Fishman J. Alterations of estrogen metabolism in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1979; 22(11):1195-8.
6. Talal N. Antibodies to nucleic acids in human and murine lupus. *J Rheumatol*. 1975;2(2):130-4.
7. Yoshiki T, Mellors RC, Strand M, August JT. The viral envelope glycoprotein of murine leukemia virus and the pathogenesis of immune complex glomerulonephritis of New Zealand mice. *J Exp Med*. 1974;140(4):1011-27.
8. Green L, Miller EB. Sudden sensorineural hearing loss as a first manifestation of systemic lupus erythematosus: association with anticardiolipin antibodies. *Clin Rheumatol*. 2001;20(3):220-2.
9. Asherson RA, Lubbe WF. Cerebral and valve lesions in SLE: association with antiphospholipid antibodies. *J Rheumatol*. 1988;15(4):539-43.
10. Tan EM, Cohen AS, Fries JF, Masi AT, McShane DJ, Rothfield NF, et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1982;25(11):1271-7.
11. Clowse ME, 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. doi: 10.1002/acr.21593

12. Velarde-Ochoa Mdel C, Esquivel-Valerio JA, Vega-Morales D, Skinner-Taylor CM, Galarza-Delgado DÁ, Garza-Elizondo MA. Anti-Müllerian hormone in reproductive age women with systemic lupus erythematosus. *Reumatol Clin*. 2015;11(2):78-82.
13. Andreoli L, Bertias GK, Agmon-Levin N, Brown S, Cervera R, Costedoat-Chalumeau N. EULAR recommendations for women's health and the management of family planning, assisted reproduction, pregnancy and menopause in patients with systemic lupus erythematosus and/or antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(3):476-485. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209770. Epub 2016 Jul 25.
14. Petri M, Kim MY, Kalunian KC, Grossman J, Hahn BH, Sammaritano LR, et al. Combined oral contraceptives in women with systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med*. 2005;353(24):2550-8.
15. WHO Guidelines Approved by the Guidelines Review Committee. Medical eligibility criteria for contraceptive use: a WHO family planning cornerstone. 5th ed. Geneva: World Health Organization; 2015. http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/181468/1/9789241549158_eng.pdf
16. Pisoni CN, Cuadrado MJ, Khamashta MA, Hunt BJ. Treatment of menorrhagia associated with oral anticoagulation: efficacy and safety of the levonorgestrel releasing intrauterine device (Mirena coil). *Lupus*. 2006;15(12):877-80
17. Ruiz-Irastorza G, Khamashta MA. Lupus and pregnancy: ten questions and some answers. *Lupus*. 2008;17(5):416-20. doi: 10.1177/0961203308090027
18. Ateka-Barrutia O, Khamashta MA. The challenge of pregnancy for patients with SLE. *Lupus*. 2013;22(12):1295-308. doi: 10.1177/0961203313504637
19. Clowse ME, Jamison M, Myers E, James AH. A national study of the complications of lupus in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 2008;199(2):127.e1-6. doi: 10.1016/j.ajog.2008.03.012. Epub 2008 May 5
20. Andrade RM, McGwin G Jr, Alarcón GS, Sanchez ML, Bertoli AM, Fernández M, et al. Predictors of post-partum damage accrual in systemic lupus erythematosus: data from LUMINA, a multiethnic US cohort (XXXVIII). *Rheumatology (Oxford)*. 2006;45(11):1380-4. Epub 2006 Jul 31
21. Surita FGC, Parpinelli MA, Yonehara E, Krupa F, Cecatti JG. Lúpus eritematoso sistêmico e gravidez: evolução clínica, resultados maternos e

- perinatais e achados placentários. *Sao Paulo Med J.* 2007;125(2):91-5.
22. Andrade R, Sanchez ML, Alarcón GS, Fessler BJ, Fernández M, Bertoli AM, et al. Adverse pregnancy outcomes in women with systemic lupus erythematosus from a multiethnic US cohort: LUMINA (LVI). *Clin Exp Rheumatol.* 2008;26(2):268-74.
23. Australia and New Zealand Dialysis and Transplant Registry (ANZDATA), 2009.
24. Sivasuthan G, Dahwa R, John GT, Ranganathan D. Dialysis and pregnancy in end stage kidney disease associated with lupus nephritis. *Case Rep Med.* 2013;2013:923581. doi: 10.1155/2013/923581. Epub 2013 Nov 20
25. Campise M, Giglio E, Trespidi L, Messa P, Moroni G. Pregnancies in women receiving renal transplant for lupus nephritis: description of nine pregnancies and review of the literature. *Lupus.* 2015;24(11):1210-3. doi: 10.1177/0961203315583542. Epub 2015 Apr 23
26. Wiles KS, Bramham K, Vais A, Harding KR, Chowdhury P, Taylor CJ, et al. Pre-pregnancy counselling for women with chronic kidney disease: a retrospective analysis of nine years' experience. *BMC Nephrol.* 2015;16:28. doi: 10.1186/s12882-015-0024-6
27. Guballa N, Sammaritano L, Schwartzman S, Buyon J, Lockshin MD. Ovulation induction and in vitro fertilization in systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome. *Arthritis Rheum.* 2000;43(3):550-6.
28. Macedo JF, Macedo GC, Campos LA, Baltatu OC. Successful pregnancy following assisted reproduction in woman with systemic lupus erythematosus and hypertension: a case report. *Medicine (Baltimore).* 2015;94(37):e1531. doi: 10.1097/MD.0000000000001531
29. Lateef A, Petri M. Managing lupus patients during pregnancy. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2013;27(3):435-47. doi: 10.1016/j.berh.2013.07.005.
30. Clowse ME. Lupus activity in pregnancy. *Rheum Dis Clin North Am.* 2007;33(2):237-52.
31. Schur PH, Bermas BL, Pisetsky DS, Lockwood CJ. Patient information: pregnancy in women with systemic lupus erythematosus [Online]. 2010 Oct 12 [cited 2011 Sep]. Available from: <http://www.uptodate.com/contents/pregnancy->

- in-women-with-systemic-lupus-erythematosus?source=search-resultselectedTitle=15-150
32. Doria A, Ghirardello A, Iaccarino L, Zampieri S, Punzi L, Tarricone E, et al. Pregnancy, cytokines, and disease activity in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2004;51(6):989-95.
 33. Iaccarino L, Ghirardello A, Zen M, Villalta D, Tincani A, Punzi L, et al. Polarization of TH2 response is decreased during pregnancy in systemic lupus erythematosus. *Reumatismo.* 2012;64(5):314-20. doi: 10.4081/reumatismo.2012.314
 34. Jara LJ, Medina G, Cruz-Dominguez P, Navarro C, Vera-Lastra O, Saavedra MA. Risk factors of systemic lupus erythematosus flares during pregnancy. *Immunol Res.* 2014;60(2-3):184-92. doi: 10.1007/s12026-014-8577-1
 35. Bramham K, Hunt BJ, Bewley S, Germain S, Calatayud I, Khamashta MA, et al. Pregnancy outcomes in systemic lupus erythematosus with and without previous nephritis. *J Rheumatol.* 2011;38(9):1906-13. doi: 10.3899/jrheum.100997. Epub 2011 Jun 1
 36. Kwok LW, Tam LS, Zhu T, Leung YY, Li E. Predictors of maternal and fetal outcomes in pregnancies of patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2011;20(8):829-36. doi: 10.1177/0961203310397967. Epub 2011 May 4.
 37. Hutcheon JA, Lisonkova S, Joseph KS. Epidemiology of pre-eclampsia and the other hypertensive disorders of pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2011;25(4):391-403. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2011.01.006. Epub 2011 Feb 18
 38. Stagnaro-Green A, Akhter E, Yim C, Davies TF, Magder L, Petri M. Thyroid disease in pregnant women with systemic lupus erythematosus: increased preterm delivery. *Lupus.* 2011;20(7):690-9. doi: 10.1177/0961203310394894. Epub 2011 Mar 24
 39. Gladman DD, Tandon A, Ibañez D, Urowitz MB. The effect of lupus nephritis on pregnancy outcome and fetal and maternal complications. *J Rheumatol.* 2010;37(4):754-8. doi: 10.3899/jrheum.090872. Epub 2010 Mar 15

40. Saavedra MA, Cruz-Reyes C, Vera-Lastra O, Romero GT, Cruz-Cruz P, Arias-Flores R, et al. Impact of previous lupus nephritis on maternal and fetal outcomes during pregnancy. *Clin Rheumatol*. 2012;31(5):813-9. doi: 10.1007/s10067-012-1941-4. Epub 2012 Jan 27
41. Cortés-Hernández J, Ordi-Ros J, Paredes F, Casellas M, Castillo F, Vilardell-Tarres M. Clinical predictors of fetal and maternal outcome in systemic lupus erythematosus: a prospective study of 103 pregnancies. *Rheumatology (Oxford)*. 2002;41(6):643-50.
42. Clowse ME, Magder LS, Witter F, Petri M. Early risk factors for pregnancy loss in lupus. *Obstet Gynecol*. 2006;107(2 Pt 1):293-9.
43. Lockshin MD, Kim M, Laskin CA, Guerra M, Branch DW, Merrill J, et al. Lupus anticoagulant, but not anticardiolipin antibody, predicts adverse pregnancy outcome in patients with antiphospholipid antibodies. *Arthritis Rheum*. 2012;64(7):2311-18. <http://dx.doi.org/10.1002/art.34402>
44. Peart E, Clowse ME. Systemic lupus erythematosus and pregnancy outcomes: an update and review of the literature. *Curr Opin Rheumatol*. 2014;26(2):118-23. doi: 10.1097/BOR.0000000000000030
45. Borella E, Lojacono A, Gatto M, Andreoli L, Taglietti M, Iaccarino L, et al. Predictors of maternal and fetal complications in SLE patients: a prospective study. *Immunol Res*. 2014;60(2-3):170-6. doi: 10.1007/s12026-014-8572-6
46. Leung Y, Panaccione R, Ghosh S, Seow CH. Management of the pregnant inflammatory bowel disease patient on anti-tumour necrosis factor: state of the art and future directions. *Can J Gastroenterol Hepatol*. 2014;28(9):505-9. Epub 2014 Aug 6
47. Simister NE. Placental transport of immunoglobulin G. *Vaccine*. 2003;21(24):3365-9.
48. Morel N, Georgin-Lavialle S, Levesque K, Guettrot-Imbert G, Le Guern V, Le Bidois J, et al. Neonatal lupus syndrome: literature review [Article in French]. *Rev Med Interne*. 2015;36(3):159-66. doi: 10.1016/j.revmed.2014.07.013. Epub 2014 Sep 17
49. Mackillop LH, Germain SJ, Nelson-Piercy C. Systemic lupus erythematosus. *BMJ*. 2007;335(7626):933-36. doi: 10.1136/bmj.39358.519491.AD

50. Buyon JP, Hiebert R, Copel J, Craft J, Friedman D, Katholi M. Autoimmune-associated congenital heart block: demographics, mortality, morbidity and recurrence rates obtained from a national neonatal lupus registry. *J Am Coll Cardiol.* 1998;31(7):1658-66
51. Silverman E, Jaeggi E. Non-cardiac manifestations of neonatal lupus erythematosus. *Scand J Immunol.* 2010;72(3):223-5
52. Costedoat-Chalumeau N, Amoura Z, Lupoglazoff JM, Huong DL, Denjoy I, Vauthier D, et al. Outcome of pregnancies in patients with anti-SSA/Ro antibodies: a study of 165 pregnancies, with special focus on electrocardiographic variations in the children and comparison with a control group. *Arthritis Rheum.* 2004;50(10):3187-94
53. Blanford AT, Murphy BE. In vitro metabolism of prednisolone, dexamethasone, betamethasone, and cortisol by the human placenta. *Am J Obstet Gynecol.* 1977;127(3):264-7
54. Izmirly PM, Buyon JP, Saxena A. Neonatal lupus: advances in understanding pathogenesis and identifying treatments of cardiac disease. *Curr Opin Rheumatol.* 2012;24(5):466-72. doi: 10.1097/BOR.0b013e328356226b
55. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, Cervera R, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost.* 2006;4(2):295-306.
56. Empson M, Lassere M, Craig J, Scott J. Prevention of recurrent miscarriage for women with antiphospholipid antibody or lupus anticoagulant. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005;(2):CD002859
57. Mak A, Cheung MW, Cheak AA, Ho RC. Combination of heparin and aspirin is superior to aspirin alone in enhancing live births in patients with recurrent pregnancy loss and positive anti-phospholipid antibodies: a meta-analysis of randomized controlled trials and meta-regression. *Rheumatology (Oxford).* 2010;49(2):281-8. doi: 10.1093/rheumatology/kep373. Epub 2009 Dec 4.
58. Bates SM, Greer IA, Pabinger I, Sofaer S, Hirsh J. Venous thromboembolism,

- thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest*. 2008;133(6 Suppl):844S-86S. doi: 10.1378/chest.08-0761
59. Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman, MH. *Rheumatology* 4th ed. Philadelphia (PA): Mosby Elsevier limited; 2008; 1: p. 537-43.
60. Ostensen M, Khamashta M, Lockshin M, Parke A, Brucato A, Carp H, et al. Anti-inflammatory and immunosuppressive drugs and reproduction. *Arthritis Res Ther*. 2006;8(3):209. Epub 2006 May 11
61. Hernandez RK, Werler MM, Romitti P, Sun L, Anderka M; National Birth Defects Prevention Study. Nonsteroidal antiinflammatory drug use among women and the risk of birth defects. *Am J Obstet Gynecol*. 2012;206(3):228.e1-8. doi: 10.1016/j.ajog.2011.11.019. Epub 2011 Dec 1.
62. Wapner RJ, Sorokin Y, Mele L, Johnson F, Dudley DJ, Spong CY, et al. Long-term outcomes after repeat doses of antenatal corticosteroids. *N Engl J Med*. 2007;357(12):1190-8.
63. Levy RA, Vilela VS, Cataldo MJ, Ramos RC, Duarte JL, Tura BR, et al. Hydroxychloroquine (HCQ) in lupus pregnancy: double-blind and placebo-controlled study. *Lupus*. 2001;10(6):401-4
64. Koh JH, Ko HS, Kwok SK, Ju JH, Park SH. Hydroxychloroquine and pregnancy on lupus flares in Korean patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2015;24(2):210-7. doi: 10.1177/0961203314555352. Epub 2014 Oct 10
65. Giannubilo SR, Tranquilli AL. Anticoagulant therapy during pregnancy for maternal and fetal acquired and inherited thrombophilia. *Curr Med Chem*. 2012;19(27):4562-71
66. Abadi S, Einarson A, Koren G. Use of warfarin during pregnancy. *Can Fam Physician*. 2002;48:695-7
67. Stathopoulos IP, Liakou CG, Katsalira A, Trovas G, Lyritis GG, Papaioannou NA, et al. The use of bisphosphonates in women prior to or during pregnancy and lactation. *Hormones (Athens)*. 2011;10(4):280-91

68. Schramm AM, Clowse ME. Aspirin for prevention of preeclampsia in lupus pregnancy. *Autoimmune Dis.* 2014;2014:920467. doi: 10.1155/2014/920467. Epub 2014 Mar 20
69. Verghese L, Alam S, Beski S, Thuraisingham R, Barnes I, MacCallum P. Antenatal screening for pre-eclampsia: evaluation of the NICE and pre-eclampsia community guidelines. *J Obstet Gynaecol.* 2012;32(2):128-31. doi: 10.3109/01443615.2011.635224.
70. Kattah AG, Garovic VD. Pregnancy and Lupus Nephritis. *Semin Nephrol.* 2015;35(5):487-99. doi: 10.1016/j.semnephrol.2015.08.010
71. Chen S, Sun X, Wu B, Lian X. Pregnancy in women with systemic lupus erythematosus: a retrospective study of 83 pregnancies at a single centre. *Int J Environ Res Public Health.* 2015;12(8):9876-88. doi: 10.3390/ijerph120809876
72. Smyth A, Oliveira GH, Lahr BD, Bailey KR, Norby SM, Garovic VD. A systematic review and meta-analysis of pregnancy outcomes in patients with systemic lupus erythematosus and lupus nephritis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010;5(11):2060-8. doi: 10.2215/CJN.00240110. Epub 2010 Aug 5
73. Ritchie J, Smyth A, Tower C, Helbert M, Venning M, Garovic V. Maternal deaths in women with lupus nephritis: a review of published evidence. *Lupus.* 2012;21(5):534-41. doi: 10.1177/0961203311434939. Epub 2012 Feb 6
74. Clowse ME, Wallace DJ, Weisman M, James A, Criscione-Schreiber LG, Pisetsky DS. Predictors of preterm birth in patients with mild systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis.* 2013;72(9):1536-9. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202449. Epub 2013 Jan 29
75. Waltuck J, Buyon JP. Autoantibody-associated congenital heart block: outcome in mothers and children. *Ann Intern Med.* 1994;120(7):544-51.

ANEXO I

Critério de diagnósticos para lúpus eritematoso sistêmico (ACR/1997)

Questionário	Sim	Não
1. Lesão malar		
2. Lesão discoide		
3. Fotossensibilidade		
4. Úlcera Oral		
5. Artrite		
6. Serosite		
Pleurite		
Pericardite		
7. Doença renal		
Proteinúria		
Hematúria		
Cilindrúria		
8. Manifestações neuropsiquiátricas		
Convulsões		
Psicose		
9. Distúrbios hematológicos		
Anemia hemolítica		
Leucopenia < 4000		
Linfopenia < 1500		
Trombocitopenia		
10. Distúrbios imunológicos		
Anti-DNA		
Anti-Sm		
Antifosfolípides		
11. FAN		

ANEXO II

FORMULÁRIO MESTRADO	
NÚMERO DA FICHA: _____	
PERÍODO PRÉ-CONCEPÇÃO	
1. CRITÉRIOS PARA LES – FREQUÊNCIA DOS CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS	
1.1. FAN	
<input type="radio"/> SIM <input type="radio"/> NÃO	
PADRÃO	
<input type="radio"/> HOMOGENEO <input type="radio"/> PG <input type="radio"/> PF <input type="radio"/> CENTRO	
<input type="radio"/> PFD <input type="radio"/> NUCLEOLAR <input type="radio"/> OUTROS	
1.2. ALTERAÇÃO HEMATOLÓGICA	
<input type="radio"/> SIM <input type="radio"/> NÃO <input type="radio"/> PLAQUETOPENIA	
<input type="radio"/> LEUCOPENIA <input type="radio"/> LINFOPENIA <input type="radio"/> AHAI	

1.3. ALTERAÇÃO RENAL <input type="radio"/> SIM <input type="radio"/> NÃO
PROT > 500 MG/24 H <input type="radio"/> SIM <input type="radio"/> NÃO
HEMATÚRIA COM DE <input type="radio"/> SIM <input type="radio"/> NÃO
NÃO CINIDROS <input type="radio"/> SIM <input type="radio"/> NÃO
1.4. ALTERAÇÃO IMUNOLÓGICA <input type="radio"/> SIM <input type="radio"/> NÃO
AADNA <input type="radio"/> SIM <input type="radio"/> NÃO
ANTI-SM <input type="radio"/> SIM <input type="radio"/> NÃO
AFP <input type="radio"/> SIM <input type="radio"/> NÃO
ANTICARDIOLIPINA <input type="radio"/> IGM <input type="radio"/> IGG
ANTICOAGULANTE <input type="radio"/> LUP <input type="radio"/> β 2GLI

1.5. RASH MALAR <input type="radio"/> SIM <input type="radio"/> NÃO
1.6. FOTOSSENSIBILIDADE <input type="radio"/> SIM <input type="radio"/> NÃO
1.7. LUPUS DISCOIDE <input type="radio"/> SIM <input type="radio"/> NÃO
1.8. ÚLCERAS ORAIS <input type="radio"/> SIM <input type="radio"/> NÃO
1.9. ARTRITE <input type="radio"/> SIM <input type="radio"/> NÃO
1.10. SEROSITE/DERRAME <input type="radio"/> SIM <input type="radio"/> NÃO <input type="radio"/> PLEURAL <input type="radio"/> PERICÁRDICA
1.11. ALTERAÇÃO NEUROLÓGICA <input type="radio"/> SIM <input type="radio"/> NÃO <input type="radio"/> CONVULSÃO <input type="radio"/> PSICOSE
2. SAF ASSOCIADO <input type="radio"/> SIM <input type="radio"/> NÃO <input type="radio"/> ACL IGM <input type="radio"/> ACL IGG <input type="radio"/> AC <input type="radio"/> β 2GLI
TROMBOSE VENOSA <input type="radio"/> SIM <input type="radio"/> NÃO <input type="radio"/> LOCAL (IS)
TROMBOSE ARTERIAL <input type="radio"/> SIM <input type="radio"/> NÃO <input type="radio"/> LOCAL (IS)

3. ANTI-RO <input type="radio"/> SIM <input type="radio"/> NÃO
4. ANTI-LA <input type="radio"/> SIM <input type="radio"/> NÃO
5. IDADE NO MOMENTO DO DIAGNÓSTICO (ANOS): _____
6. TEMPO DE DIAGNÓSTICO (ANOS): _____
7. USO DE IMUNOSSUPRESSOR <input type="radio"/> SIM <input type="radio"/> NÃO <input type="radio"/> ASA <input type="radio"/> MTX <input type="radio"/> MYF <input type="radio"/> CFO <input type="radio"/> HCQ <input type="radio"/> DFC <input type="radio"/> PDN<20 MG <input type="radio"/> PDN>0,5 MG/KG <input type="radio"/> PDN>1 MG/KG <input type="radio"/> PDN>2 MG/KG
8. USO DE CLOROQUINA NO MOMENTO DA CONCEPÇÃO <input type="radio"/> SIM <input type="radio"/> NÃO
9. CLOROQUINA SUSPENSA DURANTE GESTAÇÃO <input type="radio"/> SIM <input type="radio"/> NÃO
10. GRAVIDEZ PLANEJADA <input type="radio"/> SIM <input type="radio"/> NÃO
11. RECEBEU ACONSELHAMENTO PRÉ-CONCEPÇÃO <input type="radio"/> SIM <input type="radio"/> NÃO

12. ATIVIDADE DE DOENÇA NOS ÚLTIMOS SEIS MESES PRÉ-CONCEPÇÃO

- SIM NÃO RENAL CONVULSÃO
- ALOPECIA NÃO PSICOSE AVC
- SEROSITE AHAI PLAQUETOPENIA
- HAP PNEUMOPATIA CUTÂNEA
- OUTROS VASCULITE ARTRITE

13. CONSUMO DE COMPLEMENTO

- SIM NÃO C3 C4

14. DIAGNÓSTICO NO MOMENTO DA GESTAÇÃO

- SIM NÃO

15. COMORBIDADES

- SIM NÃO HAS TABAGISMO
- DLP DPOC/ASMA HEPATITE B/C DSTs
- IRC OUTROS DM

16. OVERLAP

- SIM NÃO ES MIOPATIA AR SSJOGREN

17. HIPERTENSÃO PULMONAR 1°

- SIM NÃO

18. PNEUMOPATIA INTERSTICIAL <input type="radio"/> SIM <input type="radio"/> NÃO
HISTÓRIA MATERNA
1. G _____ P _____ A _____ NM _____ FV _____
2. FILHO VIVO ANTES DO DIAGNÓSTICO DE LES <input type="radio"/> SIM <input type="radio"/> NÃO
3. REATIVAÇÃO DA DOENÇA DURANTE GESTAÇÃO <input type="radio"/> SIM <input type="radio"/> NÃO <input type="radio"/> 1º TRIMESTRE <input type="radio"/> 2º TRIMESTRE <input type="radio"/> 3º TRIMESTRE <input type="radio"/> PUERPÉRIO
4. TIPO DE ATIVIDADE DURANTE GESTAÇÃO <input type="radio"/> RENAL <input type="radio"/> CUTÂNEA <input type="radio"/> ARTRITE <input type="radio"/> ALOPECIA <input type="radio"/> SNC <input type="radio"/> SEROSITE <input type="radio"/> HEMATOLÓGICA <input type="radio"/> AHAI <input type="radio"/> LINFOPENIA <input type="radio"/> PLAQUETOPENIA <input type="radio"/> OUTROS <input type="radio"/> LEUCOPENIA
5. AADNA <input type="radio"/> SIM <input type="radio"/> NÃO
6. CONSUMO DE COMPLEMENTO <input type="radio"/> SIM <input type="radio"/> NÃO <input type="radio"/> C3 <input type="radio"/> C4
7. ALTERAÇÃO RENAL <input type="radio"/> SIM <input type="radio"/> NÃO
PROT > 500 MG/24 H <input type="radio"/> SIM <input type="radio"/> NÃO

HEMATÚRIA COM DE <input type="radio"/> SIM <input type="radio"/> NÃO
NÃO CILÍNDROS <input type="radio"/> SIM <input type="radio"/> NÃO
BX RENAL <input type="radio"/> SIM <input type="radio"/> NÃO
NEFRITE/ CLASSE <input type="radio"/> II <input type="radio"/> III/IV <input type="radio"/> V <input type="radio"/> VI
8. ANTI-RO/LA + ECO <input type="radio"/> SIM <input type="radio"/> NÃO
9. SAF ANTICOAGULADA DEVIDAMENTE <input type="radio"/> SIM <input type="radio"/> NÃO
10. AFL POSITIVO/AAS <input type="radio"/> SIM <input type="radio"/> NÃO
11. PRÉ-ECLÂMPSIA <input type="radio"/> SIM <input type="radio"/> NÃO
12. HELLP <input type="radio"/> SIM <input type="radio"/> NÃO
13. ECLÂMPSIA <input type="radio"/> SIM <input type="radio"/> NÃO
14. SEPSE <input type="radio"/> SIM <input type="radio"/> NÃO <input type="radio"/> URINA <input type="radio"/> PULMONAR <input type="radio"/> OUTROS

15. IDADE GESTACIONAL NO MOMENTO DO PARTO (SEMANAS): _____
16. RESOLUÇÃO DA GESTAÇÃO <input type="radio"/> ESPONTÂNEA <input type="radio"/> INTERRUPÇÃO POR GESTAÇÃO DE TERMO <input type="radio"/> COMPLICAÇÃO MATERNA <input type="radio"/> ALTERAÇÃO DA VITALIDADE OU CRESCIMENTO FETAL
17. TIPO DE PARTO <input type="radio"/> NORMAL <input type="radio"/> CESÁREA
18. INDICAÇÃO DE CESARIANA <input type="radio"/> SIM <input type="radio"/> NÃO
19. NECESSIDADE DE INTERNAÇÃO EM UTI <input type="radio"/> SIM <input type="radio"/> NÃO
20. TEMPO TOTAL DE INTERNAÇÃO (DIAS): _____
21. ÓBITO MATERNO <input type="radio"/> SIM <input type="radio"/> NÃO <input type="radio"/> LES <input type="radio"/> SEPSE <input type="radio"/> COMPLICAÇÕES GESTACIONAIS
22. ACONSELHAMENTO DO MÉTODO ACP PÓS CONCEPÇÃO <input type="radio"/> SIM <input type="radio"/> NÃO
23. MÉTODO ACP USADO <input type="radio"/> ESTERILIZAÇÃO CIRÚRGICA <input type="radio"/> ACO <input type="radio"/> MEDROXIPROGES <input type="radio"/> DIU CU <input type="radio"/> MIREN <input type="radio"/> OUTRO
COMPLICAÇÕES FETAIS

1. ÓBITO FETAL <input type="radio"/> SIM <input type="radio"/> NÃO
2. ABORTO <input type="radio"/> SIM <input type="radio"/> NÃO
3. APGAR 1' _____ 5' _____
4. PREMATURIDADE <input type="radio"/> SIM <input type="radio"/> NÃO <input type="radio"/> < 28 SEMANAS <input type="radio"/> 28-34 SEMANAS <input type="radio"/> 34-37 SEMANAS
5. NECESSIDADE DE CUIDADOS INTENSIVOS <input type="radio"/> SIM <input type="radio"/> NÃO
6. PIG <input type="radio"/> SIM <input type="radio"/> NÃO
7. GIG <input type="radio"/> SIM <input type="radio"/> NÃO
8. DEFEITOS CONGÊNITOS <input type="radio"/> SIM <input type="radio"/> NÃO QUAIS? _____
9. LES NEONATAL <input type="radio"/> SIM <input type="radio"/> NÃO <input type="radio"/> ANEMIA <input type="radio"/> LEUCOPENIA/LINFOPENIA <input type="radio"/> PLAQUETOPENIA <input type="radio"/> CUTÂNEO
10. BAV <input type="radio"/> SIM <input type="radio"/> NÃO

1° GRAU

SIM NÃO

2° GRAU

SIM NÃO

3° GRAU

SIM NÃO

ANEXO III

Critérios para *Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index (SLEDAI)*

Entrar com o peso específico na coluna do Score do SLEDAI se a alteração estiver presente na visita ou nos últimos dez dias

FATOR DE PONDERAÇÃO	SLEDAI SCORE	DESCRIÇÃO	DEFINIÇÃO
8		Convulsão	Instalação recente excluindo causa metabólica, infecciosa ou por drogas.
8		Psicose	Alteração da função mental normal devido a alterações graves da percepção da realidade. Inclui alucinações, incoerências, associações livres, empobrecimento do conteúdo do pensamento, pensamento marcadamente ilógico, comportamento bizarro, desorganizado ou catatônico. Excluir uremia e causa farmacológicas/drogas.
8		Síndrome órgão-cerebral	Função mental alterada com alteração da orientação, memória ou outra função intelectual com rápida instalação e flutuação dos achados clínicos, incluindo obnubilação da consciência com diminuição da capacidade de concentração e incapacidade de manter a atenção ao ambiente envolvente, mais pelo menos duas das seguintes: distúrbios da percepção, discurso incoerente, insônia ou sonolência diurna, aumento ou decréscimo da atividade psicomotora. Excluir causa metabólica, infecciosa ou relacionada a drogas.
8		Distúrbios visuais	Alterações da retina ligadas ao LES, incluindo corpos coróides, hemorragias retinianas, exsudado seroso, ou hemorragia no coróide ou nevrite óptica. Excluir hipertensão arterial e causa infecciosa ou relacionada a drogas.

8		Distúrbios nos pares cranianos	Instalação recente de neuropatia sensitiva ou motora atingindo os pares cranianos.
8		Cefaleia lúpica	Cefaleia severa, persistente; pode ser tipo migranoso, mas deve ser resistente à terapêutica narcótica.
8		AVC	Instalação recente de AVC. Excluir arteriosclerose.
8		Vasculite	Ulceração, gangrena, nódulos digitais dolorosos, infarto periungueal, hemorragias subungueais, ou biópsia ou angiograma compatíveis com vasculite.
4		Artrite	Mais de duas articulações com dor e sinais inflamatórios.
4		Miosite	Dor/fraqueza muscular proximal, associada com elevação da CK/aldolase ou eletromiografia ou biópsia compatível com miosite.
4		Cilindros urinários	Cilindros de eritrócitos ou de granuloses.
4		Hematúria	> 5 células por campo. Excluir litíase, infecção ou outra causa.
4		Proteinúria	> 0,5g/24h. Instalação recente ou aumento > 0,5g/24h.
4		Piúria	> 5 leucócitos por campo. Excluir infecção.
2		Novo <i>rash</i>	Instalação recente ou recorrência de <i>rash</i> tipo inflamatório.
2		Alopecia	Instalação recente ou recorrência de perda anormal difusa ou localizada de cabelo.
2		Ulcerações nasais	Instalação recente ou recorrência de ulcerações nasais.
2		Pleurisia	Dor torácica pleurítica com atrito pleural, derrame ou espessamento pleural.
2		Pericardite	Dor pericárdica mais pelo menos um dos seguintes: atrito, derrame, ou confirmação eletrocardiográfica ou por ecocardiograma.
2		Hipocomplementemia	C3, C4 ou CH50 abaixo dos valores de referência do laboratório.
2		Aumento do DNA	>25% no ligando pelo ensaio de Farr ou acima dos valores de referência do laboratório.
1		Trombocitopenia	<100.000 plaquetas/mm ³ .

1		Leucopenia	<3.000 leucócitos/mm ³ . Excluir causas farmacológicas.
1		Febre	>38°C. Excluir causa infecciosa.
		SCORE SLEDAI TOTAL (1-105)	