

"ESTUDO DA FERTILIDADE EM PACIENTES LUPICAS"

IBSEN BELLINI COIMBRA *1965*

Tese apresentada à Faculdade de Ciências  
Médicas da Unicamp para a obtenção do  
título de Mestre.

Orientadora: Profa.Dra. Lilian T<sup>2</sup> Lavras *Costallat.*

CAMPINAS - SAO PAULO

-1993-

## DEDICATÓRIAS

A todos os pacientes reumáticos, em particular aos lúpicos, razão maior de todos os nossos esforços para melhor conhecer a sua doença.

A memória de meus pais, Creso e Guiomar, aos quais dedico admiração, respeito e sobretudo gratidão pela maneira com que me conduziram na vida.

Dedicação especial à Arlete, minha esposa, incentivadora constante, amiga leal e força positiva em todos os momentos.

Ao Igor, minha grande obra e estímulo ao meu trabalho.

## **AGRADECIMENTOS ESPECIAIS**

A Professora, Doutora Lilian Tereza L. Costallat, por ter aceito a orientação deste estudo, e que com seu exemplo, boa vontade e experiência científica me incentivou e me transmitiu seus conhecimentos de pesquisadora no tema abordado.

Ao Professor, Doutor Adil M. Samara pelos ensinamentos na minha formação em reumatologia.

Aos colegas João Francisco, Sandra e Manoel pelos ensinamentos, amizade fraterna e colaboração sempre pronta.

A Dra. Arlete M. Valente Coimbra também pela análise estatística realizada.

Aos residentes e pós-graduandos pela cooperação e amizade na atividade diária.

Aos funcionários do ambulatório de reumatologia do Hospital das Clínicas da Unicamp.

## INDICE

INTRODUÇÃO.....	01
ETIOPATOGENIA.....	02
FATORES IMUNOLOGICOS.....	02
FATOR HORMONAL.....	03
FATORES GENETICOS.....	06
FATORES AMBIENTAIS.....	07
LUZ SOLAR.....	07
MEDICAMENTOS.....	08
FATOR VIRAL.....	09
MANIFESTAÇÕES CLINICAS.....	10
FERTILIDADE EM PACIENTES COM LES.....	11
GRAVIDEZ E ATIVIDADE DO LUPUS.....	12
TERMINO DA GESTAÇÃO COMPLICADA PELO LES.....	18
NEFROPATIA LÚPICA E RESULTADOS SOBRE O FETO.....	20
MARCADORES DE MAU PROGNOSTICO PARA O TERMINO DA GESTAÇÃO.....	21
ALTERAÇÕES PLACENTARIAS NO LUPUS.....	26
OBJETIVOS.....	28
MATERIAL E METODO.....	29
ANALISE ESTATISTICA.....	31
REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.....	31
RESULTADOS.....	32
DISTRIBUIÇÃO DA CASUISTICA QUANTO A RAÇA.....	32
DISTRIBUIÇÃO DAS PACIENTES SEGUNDO A IDADE.....	33
MEDIAS E DESVIOS PADRAO DAS VARIÁVEIS IDADE, GESTAÇÕES, PARTOS E ABORTOS.....	34

DISTRIBUIÇÃO DOS CASOS SEGUNDO O NÚMERO DE GESTAÇÕES.....	35
DISTRIBUIÇÃO DOS CASOS SEGUNDO A NULIPARIDADE.....	36
DISTRIBUIÇÃO DOS CASOS SEGUNDO A MULTIPARIDADE.....	37
MEDIA E DESVIO PADRÃO DAS VARIÁVEIS IDADE, GESTAÇÕES, PARTOS E ABORTOS ENTRE AS PACIENTES GESTANTES.....	38
DISTRIBUIÇÃO DE FREQUENCIA DO NÚMERO DE ABORTOS ENTRE AS PACIENTES LÚPICAS E CONTROLES.....	39
PRESENÇA OU NÃO DE ABORTOS ENTRE AS PACIENTES LÚPICAS E CONTROLES.....	40
DISTRIBUIÇÃO DOS CASOS SEGUNDO A RECORRENCIA DE ABORTOS.....	41
DISTRIBUIÇÃO DE FREQUENCIA DAS VARIÁVEIS CLÍNICAS ENTRE AS PACIENTES LÚPICAS.....	42
DISTRIBUIÇÃO DE FREQUENCIA DAS VARIÁVEIS LABORATORIAIS ENTRE AS PACIENTES.....	43
CARACTERIZAÇÃO QUANTO A PRESENÇA DE ABORTOS E ACL.....	44
DISTRIBUIÇÃO DE FREQUENCIA QUANTO A TERAPEUTICA UTILIZADA NAS PACIENTES LÚPICAS.....	45
DISCUSSÃO.....	46
CONCLUSÕES.....	53
RESUMO.....	54
SUMMARY.....	56
BIBLIOGRAFIA.....	58

## INTRODUÇÃO

## INTRODUÇÃO

O lupus eritematoso sistêmico (LES) é uma doença inflamatória crônica do tecido conjuntivo, auto-imune, que apresenta uma maior predileção por mulheres numa proporção de 9:1, em relação aos homens (FESSEL, W. J., 1974; HOCHBERG, M. C. e ARNETT F. C., 1983; DUBOIS e cols., 1987).

A predominância do lupus em mulheres varia de 78 a 96%. ( DUBOIS E. L. e WALLACE D. J., 1987 ; PISTNER e cols., 1991 ) . Quanto à faixa etária a maior incidência ocorre entre os 15 e 30 anos (DUBOIS e WALLACE, 1987, PISTNER e cols., 1991), podendo, no entanto, ocorrer em qualquer idade.

O LES tem uma distribuição universal. A literatura têm documentado um aumento da incidência e prevalência entre certas raças e regiões geográficas ( DUBOIS e WALLACE, 1987; FESSEL W. J., 1988 ). Muitos grupos raciais, como os negros africanos, portorriquenhos da cidade de Nova Iorque, chineses, filipinos e japoneses, bem como certas tribos de índios norte-americanos: Arapahoe, Crow e Sioux, têm sido apontados como sujeitos a uma maior incidência de LES quando comparados aos brancos (HOCHBERG e ARNETT F. C., 1983; DUBOIS e WALLACE, 1987; FESSEL W. J., 1988).



Em relação à incidência e prevalência da doença, FESSEL em 1974 relatou uma incidência de 7,4/1.000.000 por ano, numa pesquisa realizada na cidade de São Francisco entre 1965 e 1973, com prevalência de um caso para 1969 habitantes. KURLAND e cols. em 1969 registraram uma incidência de 5,7/1.000.000 por ano na cidade de Rochester, Minnesota, entre 1960 e 1967, com prevalência de 50,6/100.000 em 1968.

## **ETIOPATOGENIA**

A etiologia do lupus eritematoso sistêmico permanece desconhecida, restando muitas dúvidas sobre o estímulo para o desencadeamento das reações imunológicas. Entretanto, além das anormalidades imunológicas, alguns fatores como hormonal, genético, radiação ultravioleta, drogas, e infecções vêm sendo implicados na sua etiologia (FRIES, J. F., 1977; CHRISTIAN, D. L., 1987; DUBOIS e WALLACE, 1987 e FESSEL, W. J., 1988).

## **FATORES IMUNOLÓGICOS**

A favor da participação do sistema imune na etiologia do LES estão as alterações verificadas tanto na resposta humoral, com o encontro de diversos auto-anticorpos: anti-núcleo, anti-hemácias, anti-plaquetas, anti-leucócitos e também contra vários

órgãos (fígado, tireóide, músculo), contra constituintes nucleares (anti-DNA), contra proteínas histona, não - histona (principalmente anti-SM, anti-RNP e anti-Ro), como na resposta celular dependente de linfócitos B e T, com atividade T supressora sobre B alterada (TAN, 1985), além da presença de anticorpos linfocitários (MEESNER e cols., 1973; SCHEINBERG e CATHCART, 1974; WINFIELD e cols., 1975) e da grande quantidade de imunocomplexos circulantes (ABRASS e cols., 1980).

#### FATOR HORMONAL

A predominância do LES em mulheres jovens em idade fértil, bem como a sua relação com gestação e uso de anticoncepcionais orais, sugere fortemente a participação hormonal na etiologia desta enfermidade (RANSEY- GOLDMAN, 1988; MINTZ e RODRIGUEZ-ALVAREZ 1989).

LAHITA e cols. em 1982 mostraram um aumento de 16-hidroesterona (metabólito 16-hidroxilado da conversão do estradiol) tanto em homens quanto em mulheres com lupus, que apresentariam uma afinidade maior por receptores estrogênicos, com conseqüente aumento da atividade estrogênica. Verificaram também neste mesmo estudo, que as lúpicas apresentavam um aumento do estradiol que seria responsável por um hiperestrogenismo crônico nestas pacientes. Um outro argumento para a importância do estrógeno na ativação da função imune em pacientes com lupus é o efeito adverso causado pelo hiperestrogenismo induzido pelos

anticoncepcionais orais que contem este hormônio na forma de 17-etinil-estradiol, já demonstrado como responsáveis pela piora de pacientes lúpicas ( LAHITA, R. G., 1992 ; JUNGERS, P. e cols., 1982 ).

Em modelos experimentais de LES, em camundongos híbridos NZB/NZW, foi demonstrado que a atividade de doença é mais grave nas fêmeas do que nos machos. Após gonadectomia nos machos pré-púberes verificou-se uma exacerbação da doença, sugerindo uma ação protetora da gônada masculina, provavelmente associada à testosterona, pois esta, quando administrada às fêmeas provoca melhora da doença ( ROUBINIAN e TALAL, 1979; STEINBERG e cols., 1979).

O clearance por macrófagos de hemácias marcadas está alterado nos camundongos, entretanto, esta função melhora quando a fêmea é tratada com andrógenos, enquanto o macho piora quando recebe estrógenos. A alteração do clearance de hemácias marcadas já foi notada em seres humanos e pode estar associada à ação de esteróides tanto nos macrófagos, como em outras células do sistema retículo endotelial (SRE), tornando-as alvo para atuação dos hormônios sexuais ( TALAL 1982).

TALAL em 1982 também verificou uma diminuição de andrógenos circulantes em mulheres lúpicas, mesmo nas que não haviam sido previamente tratadas com corticosteróides.

Níveis normais de testosterona foram observados em homens lúpicos por INMAN e cols., 1982, entretanto, no ano seguinte MILLER e cols., demonstraram um aumento da relação estradiol/testosterona em lúpicos.

LAVALLE e cols. em 1987, encontraram níveis elevados de prolactina em homens lúpicos, o que poderia justificar o fato da testosterona e diidrotestosterona estarem diminuídas no lupus. Outros autores verificaram que os níveis de prolactina, testosterona e de estradiol encontram-se significativamente elevados em mulheres lúpicas grávidas, quando comparados com grávidas saudáveis, bem como com pacientes com artrite reumatóide e grávidas ( JARA-QUEZADA e cols., 1991). Por outro lado também demonstrou-se a associação entre a hiperprolactinemia e atividade clínica e imunológica em mulheres lúpicas, as quais apresentaram níveis elevados de prolactina sérica correlacionados com atividade da doença e altos títulos de FAN ( JARA e cols., 1991).

McMURRAY e cols. em 1991 avaliaram os efeitos da hiperprolactinemia sobre a atividade e mortalidade nos machos dos camundongos híbridos " black and white" ( B/W ). Verificaram que tanto uma quanto a outra são aceleradas na presença de altos níveis de prolactina. Estes mesmos autores também observaram, posteriormente, relação entre a piora no período pós-parto em fêmeas B/W e hiperprolactinemia ( McMURRAY e cols., 1991 ).

A progesterona, assim como os estrógenos, deve ter um efeito adicional sobre o sistema imune ( GROSSMAN, 1984 ). Em geral, baixas doses de progesterona estimulam a produção de anticorpos em ratos e, altas doses inibem significativamente a sua formação, conforme demonstrado por AHMED e cols. em 1985. Recentemente, em um estudo longitudinal da função da adrenal e do eixo hipotálamo-hipófise-ovário durante o ciclo menstrual em mulheres com lupus sem atividade clínica, demonstrou-se que os níveis de progesterona estão significativamente diminuídos nas mulheres lúpicas quando comparadas com as mulheres normais, indicando que uma deficiência relativa de progesterona deve ser considerada entre os potenciais fatores predisponentes para o desenvolvimento do LES em mulheres ( ARNALICH e cols., 1992 ).

A possível ação dos hormônios sexuais, particularmente dos estrógenos, na etiopatogenia do LES, além dos achados já enumerados, pode ser referendada pela concomitância de lupus em pacientes com Síndrome de Klinefelter ( VANSANT e cols., 1978; COSTALLAT, L. T. L. 1988 ).

### FATORES GENÉTICOS

Quanto à participação genética na etiologia do LES, inúmeros estudos familiares, mostrando a ocorrência de lupus familiar (HOCHBERG e cols., 1985; LAWRENCE e cols., 1987), a significativa relação com os marcadores HLA DRw2 e DRw3 (SCHERAK,

O. 1980) , estudos em gêmeos com a doença( HOCHBERG, M. C. e ARNETT, F. C., 1983; REICHLIN, M. e cols., 1992 ), estudos em diferentes grupos étnicos (FESSEL W. J., 1974; HOCHBERG, M. C. e ARNETT, F. C., 1983; DUBOIS, E. L. e WALLACE D. J., 1987 ) e os resultados de cruzamentos NZB e NZW que mimetizam a expressão do LES humano, reforçam a sua participação (GOLDSTEIN R. e ARNETT, F. C., 1987 ).

Um síndrome clínico semelhante ao lupus eritematoso sistêmico induzido pela deficiência de complemento, notadamente das frações C2 e C4, é também um outro elemento que reforça esta participação. (SCHUR, 1978; NG, Y. C & WALPORT, 1988).

## FATORES AMBIENTAIS

### LUZ SOLAR

A ação dos raios ultra-violeta também é reconhecida como participante no desencadeamento do LES, embora se desconheça seu mecanismo de ação, havendo evidências da participação na foto-desnaturação do DNA, sendo responsáveis os raios ultra-violeta B ,entre 280-320 nm, (FREEMAN e cols., 1969; CRIPPS & RANKIN, 1973 ). Alterações da microvasculatura, favorecendo a deposição de imunocomplexos, ativação de infecção viral latente e alterações no sistema imunorregulador (ROTHFIELD, N. 1985 , CHRISTAN, C. L. 1987; STEINBERG, A. D. e KLINMAN D. M. 1988) são outros mecanismos aventados. Recentemente RIHNER e McGRATH demonstraram que lâmpadas fluorescentes, emissoras de raios ultra-violeta B,

induzem atividade de doença em pacientes lúpicos que apresentam fotossensibilidade ( RIHNER, M. & McGRATH Jr., H., 1992).

## MEDICAMENTOS

Várias drogas são capazes de atuar como desencadeantes de um síndrome semelhante ao lupus eritematoso sistêmico, tendo sido a hidralazina a primeira descrita por DUSTAN e cols., e PERRY e SCHROEDER em 1954, seguida pela procainamida ( LADD ,1962 ).

A isoniazida, clorpromazina, D-penicilamina, sulfadiazida, hidantoinatos, contraceptivos orais e inúmeras outras drogas que possuem o radical sulfidril e sofrem acetilação hepática, atualmente num total de 56 drogas podem induzir o lupus eritematoso ( HESS & MONGEY, 1991 ).

Inúmeros mecanismos podem estar envolvidos: ativação de infecção viral latente, inibição da biossíntese normal do colágeno, alergia à droga ou metabólitos da droga; alterações da reação imune e condição de acetilador lento, o que vem sendo amplamente discutido na literatura desde que se demonstrou que estas drogas sofrem metabolização hepática através da ação da enzima N-acetil-transferase (PERRY, 1973; ALARCON-SEGOVIA, 1969; JOHANSSON, 1976; CHRISTIAN, C. L. 1987; COSTALLAT, L. T. L. 1984; SOLINGER, A. M., 1988).

## FATOR VIRAL

A participação viral também tem merecido destaque como desencadeante ou agravante do lupus eritematoso sistêmico nas últimas décadas.

Estudos realizados em modelos animais que desenvolvem uma doença em tudo semelhante ao lupus eritematoso sistêmico, evidenciam a participação de um vírus cujas características são de RNA tipo C ( YOSHIKI e cols., 1974 ). Estudos têm procurado evidências do retrovírus humano, principalmente o HTLV-1, entretanto vêm falhando na demonstração desta associação( KOYKE E COLS., 1985; MURPHY E COLS., 1988).

O isolamento de agentes infecciosos, particularmente virais, em pacientes lúpicos não permitiu chegar-se a conclusões definitivas, uma vez que estes indivíduos estão muito sujeitos às infecções oportunistas por tratar-se de imuno-suprimidos.

ZVAIFLER e WOODS em 1985 sugeriram que os vírus potencialmente poderiam induzir ao LES indivíduos geneticamente suscetíveis.



## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

O lupus eritematoso sistêmico exibe uma grande complexidade clínica. Suas manifestações geralmente são multissistêmicas, abrangendo artrite, lesões cutâneas, febre, poliserosite, alopecia, fotossensibilidade, linfadenopatia, fenômeno de Raynaud, acometimento neuro-psiquiátrico, vasculite cutâneo-visceral, principalmente renal.

De curso imprevisível, pode evoluir com recorrências distintas a cada surto e remissões relacionadas às variações individuais, manejo terapêutico, e outros fatores desconhecidos, ou ainda, apresentar-se de maneira fulminante. Indivíduos com doença leve desfrutam de um melhor prognóstico do que aqueles com doença ativa em sistema nervoso central, renal ou com doença das serosas (VARNER, 1983).

Em se tratando de uma doença auto-imune e que acomete primariamente mulheres em idade fértil, não raro a gravidez ocorre nestas pacientes, o que vem motivando a realização de inúmeras investigações no intuito de ampliar os conhecimentos dos efeitos do LES sobre a fertilidade, esterilidade, bem como o curso da gestação e em contrapartida, a ação da gravidez sobre a evolução da doença.

## FERTILIDADE EM PACIENTES COM LES

O efeito do lupus eritematoso sistêmico sobre a fertilidade e esterilidade foi descrito em vários trabalhos. FRIEDMAN e RUTHERFORD em 1956 numa análise retrospectiva incluindo pacientes observadas durante 23 anos, não verificaram nenhum efeito aparente do lupus sobre as taxas de fertilidade ou fecundidade. Da mesma forma, FRAGA e cols. em 1974 notaram taxas de fertilidade equivalentes num grupo de 53 lúpicas e em controles. Achados semelhantes também foram relatados por outros autores (GRIGOR e cols., 1977; KAUFMAN e KITRODOU, 1982; NOSSENT e SWAAK, 1990). Baseado nestas séries, geralmente se aceita que a fertilidade não está prejudicada em pacientes lúpicas. Exceções importantes a estes achados foram notadas, e incluem as pacientes com doença grave, especialmente aquelas com envolvimento renal.

Como a função renal deteriora-se, o início da anovulação pode afetar a possibilidade de concepção (OKEN, D.E., 1966). A terapia medicamentosa também prejudica a fertilidade. A administração de altas doses de corticosteróide pode resultar em amenorréia ou anovulação (ESTES e LARSON, 1965). Novos esquemas utilizados para deter a progressão da nefrite lúpica são associados a alta incidência de falência ovariana precoce, especialmente naqueles onde se usa administração contínua de ciclofosfamida (DEKER, 1979).

Em trabalhos realizados no National Institute of Health (NIH) sobre o uso de corticosteroide e ciclofosfamida no tratamento da nefrite lúpica, falência ovariana precoce foi encontrada em 50% dos pacientes recebendo ciclofosfamida isoladamente ou em combinação com azatioprina (AUSTIN e cols., 1986). Além do mais, autoimunidade por si é uma causa de falência ovariana primária reconhecida (COULAM, 1983).

## GRAVIDEZ E ATIVIDADE DO LUPUS

A primeira revisão da literatura que tratou das interrelações entre gravidez e lupus foi feita por MERRIL em 1955 que verificou que em 87 casos, 33% melhoraram durante a gestação, 43% pioraram e 24% não apresentaram alterações. Observou ainda que óbito fetal ocorreu em 36% dos casos. Desde então, o efeito da intercorrência da gestação durante a atividade do LES, bem como a ação da doença sobre a gravidez e a viabilidade do conceito, vêm sendo tópico de inúmeras controvérsias (FRAGA e cols., 1974; MADSEN e ANDERSON, 1960; LOCKSHIN e cols. 1984, 1985, 1989; MINTZ, 1986).

Os mecanismos responsáveis pela tolerância ao feto durante a gestação normal são incompletamente estabelecidos. Certamente a ausência de expressão de antígenos de histocompatibilidade, pelo sinciciotrofoblasto placentário desempenha algum papel (EXNER, 1985; GOODFELLOW e cols., 1977; SUNDERLAND e cols., 1981). A produção materna de auto-anticorpos e outros fatores humorais

capazes de bloquear a imunidade celular também parece ser de essencial importância para o início bem sucedido da gestação, bem como para o seu desenvolvimento ( QUEBBMAN e cols., 1984; ROCKLIN e cols., 1976; SMITH & POWELL, 1979). Além disso as células linfóides fetais podem desempenhar um papel ativo na supressão da atividade linfocitária materna ( OLDING e cols., 1977; PTAK & SKOWRON-CENDRZAK, 1977). Tais alterações que acompanham uma gestação normal deveriam melhorar a atividade de uma doença auto-imune na gravidez.

Por outro lado, estrógenos circulantes e seus metabólitos desempenham um papel na expressão da auto-imunidade no LES. No modelo experimental do lupus, com camundongos lúpicos NZB/NZW, a atividade é mais grave em fêmeas do que nos machos. Após gonadectomia, administração de estrógenos é associada com atividade lúpica aumentada nestes animais ( ROUBINIAN e TALAL, 1979; STEINBERG e cols., 1979 ). Da mesma forma o uso de anticoncepcionais orais (ACO) por lúpicas pode acelerar a doença ( CHAPEL & BURNS, 1971 ). Baseado nestas observações é de se esperar que haja uma piora do lupus durante a gestação, levando-se em conta o alto nível de estrógeno nesta situação. Os trabalhos pioneiros sobre o curso de gestação e lupus deram ênfase à reativação da doença que ocorria durante a gestação ou no período pós-parto.

Em 1956 FRIEDDMAN e RUTHERFORD , estudaram retrospectivamente a história de 181 gestações em 80 pacientes

com lupus discóide e lupus sistêmico . Incluíram dados pertinentes a 26 pacientes com lupus sistêmico cujo início da doença ocorreu anteriormente à gestação. Em 35 gestações vistas por este grupo, ocorreu igual número (13) de exacerbação e remissão durante a gravidez. Entretanto, a piora da doença ocorreu em 16 casos no período pós-parto, enquanto a remissão, em apenas dois. É notável que estes autores não encontraram correlação de atividade da doença anteriormente à concepção com o curso da doença durante a gestação.

GARSENSTEIN e cols. em 1962 reviram o curso de 33 gestações em 21 pacientes acometidas por LES . Catorze destas foram acompanhadas pelos autores, enquanto que os dados referentes às dezenove restantes foram coletados de arquivos. Usando a paciente como o seu próprio controle, o risco de exacerbação de doença foi calculado antes, durante e depois do índice de gestação. Reativação da doença ocorreu em mais de 50% das pacientes durante o primeiro trimestre de gestação. Além do mais, piora da doença ocorreu sete vezes mais frequentemente nas oito semanas que sucederam o parto, do que nos períodos antes da gestação ou após este período de oito semanas. Ocorreram quatro mortes fetais nesta série, todas no período puerperal e todas com nefrite lúpica.

Vários estudos posteriores contrastaram, no entanto, com os dados de GARSENSTEIN e cols.. Numa casuística relatada por DONALDSON e ALVAREZ em 1962 , com 81 gestações em 54 pacientes

com lupus em atividade, verificou-se que em aproximadamente metade destas não ocorreu nenhuma mudança na atividade da doença, enquanto que um terço melhorou e apenas um sexto piorou. ESTES e LARSON em 1965 notaram correlação entre atividade de doença no início de gestação e risco de exacerbação subsequente.

Em 72 gestações experimentadas por 30 lúpicas, remissão de doença foi mantida em 26 de 35 casos (74%) que já estavam inativas no início da gravidez. Por outro lado, de 27 casos que se encontravam em atividade quando da concepção, 33% apresentaram piora. A tendência de manutenção da remissão durante a gestação também foi observada por outros autores (DEVOE & TAYLOR, 1979; HOUSER e cols., 1980; TOZMAM e cols., 1980; Varner e cols., 1983).

Em dois estudos prospectivos no ano de 1984, estudou-se o efeito da gestação sobre a atividade do lupus, quando LOCKSHIN e cols. compararam os marcadores clínicos de atividade lúpica em 33 gestações ocorridas em 28 pacientes com controles pareados quanto a idade, raça, órgão envolvido e gravidade de doença. Não foram observadas diferenças estatisticamente significativas entre os grupos de grávidas e não grávidas com relação aos índices de atividade, embora novos episódios de proteinúria e trombocitopenia ocorressem com maior frequência entre as lúpicas grávidas. Entretanto, o início abrupto de proteinúria e trombocitopenia ocorrido em uma paciente com lupus foi muito mais sugestivo de uma manifestação de pré-eclâmpsia do que de piora da doença (LOCKSHIN e cols., 1985). Dando continuidade ao seu

estudo, este autor avaliou, prospectivamente, o risco para a exacerbação do lupus eritematoso sistêmico durante a gravidez em 80 gestantes lúpicas quanto às manifestações de doença. Destas, 53 não estavam fazendo uso de prednisona quando da concepção e não haviam recebido nenhum tratamento profilático. Trombocitopenia, proteinúria e hipocomplementemia foram as anormalidades mais frequentemente encontradas e, de uma maneira geral puderam ser atribuídas às complicações da própria gestação, como pré-eclâmpsia, e ao síndrome antifosfolípide, do que ao lupus propriamente. Verificou ainda que se todas as anormalidades encontradas fossem atribuídas ao lupus, exacerbação teria ocorrido em menos de 25% das pacientes; por outro lado se apenas as anormalidades específicas do LES fossem levadas em conta, teria havido exacerbação em menos de 13%. (LOCKSHIN, 1989).

Achados semelhantes foram relacionados por MINTZ e cols. em 1986. Neste trabalho, a incidência de exacerbação durante 92 gestações ocorridas em pacientes lúpicas que encontravam-se fora de atividade de doença no momento da concepção foi comparada à ocorrida em um grupo de mulheres jovens com LES, seguidas em um estudo paralelo de contraceptivos progestágenos. A piora, geralmente discreta, ocorreu em 55 gestações (59%), não sendo entretanto diferente das pacientes controles.

Em um estudo prospectivo de 40 gestações em 37 mulheres, avaliadas mensalmente, houve piora da doença em 24 (60%) das gestações. Esta piora se apresentou mais comumente como sintomas constitucionais, envolvimento renal, ou envolvimento da pele ou

ainda das articulações (PETRI e cols., 1991).

Estudos confinados a pacientes com nefrite lúpica exibem uma falta de unanimidade similar.

Em uma pequena casuística BEAR em 1976 observou que a proteinúria grave, não responsiva à terapêutica com esteróide, ocorreu durante a gestação em três de seis pacientes. Em dois casos, piora da função renal foi um achado concomitante. Duas pacientes faleceram dentro de um período de dois anos após o parto e apenas duas permaneceram com a pressão arterial dentro dos níveis normais e com a função renal preservada.

A comunicação por HAYSLETT e LYNN em 1980 incluiu dados obtidos de 13 centros. Dentre os pacientes que se encontravam com doença ativa quando da concepção, 40% permaneceram com a doença inalterada, enquanto 12% melhoraram e 48% pioraram. Dos pacientes que encontravam-se fora de atividade de doença quando da concepção, 30% experimentaram exacerbação, grave em um terço das pacientes. Nesta série a piora não foi observada mais no puerpério do que durante a gestação.

JUNGERS e cols. em 1982 notaram piora clínica em 66% das pacientes que achavam-se em atividade quando do início da gravidez. Ao contrário, exacerbação foi observada em apenas 9% (1/11 pacientes) quando a concepção ocorreu durante a remissão aparente da doença. Correlação similar entre estado clínico pré-concepcional e parâmetros de piora do LES durante a gestação foi também observada por BOBRIE e cols. em 1987. Entretanto outros



autores não concordam com estas generalizações(IMBASCIATI e cols., 1984).

PISTINER e cols. numa revisão de 570 pacientes lúpicos, obteve história obstétrica de 701 gestações em 347 mulheres com lupus sistêmico ou discóide. Observou que 69% das gestações ocorridas em pacientes com lupus sistêmico foram bem sucedidas; cerca de metade dos 106 abortos terapêuticos realizados entre estas pacientes foram feitos com o objetivo de proteger a saúde materna. Trinta e três de 259 (13%) destas mulheres apresentaram história de abortos de repetição (PISTINER e cols., 1991).

Em resumo, há discordância com relação ao efeito da gravidez sobre o curso do LES. Evidências consideráveis sugerem que a intercorrência de gestação não interfere com a doença. A observação feita por vários autores de que o estado da doença pré-concepção frequentemente determina o curso da enfermidade durante a gestação suporta esta conclusão. Deste modo, parece que a gestação por si só interfere minimamente no curso da doença.

#### **TERMINO DA GESTAÇÃO COMPLICADA PELO LES**

A maneira pela qual o LES materno afeta adversamente o feto é menos controvertida. Relatos anteriores a 1970 demonstraram claramente que a perda fetal é aumentada na presença do lupus materno. Muitos autores concluíram que, a despeito da terapêutica, abortos espontâneos, natimortos, trabalho de parto prematuro (TPP) e retardo do crescimento fetal foram encontrados

mais comumente entre estas gestações do que na população em geral (DONALDSON & ALVAREZ, 1962; ESTES & LARSON, 1965; FRIEDMAN & RUTHERFORD, 1956; GARSSENSTEIN e cols., 1962; McGEE & MAKOWSKI, 1966; MUND e cols., 1963) embora alguns sugiram que , se apropriadamente tratado, pode não haver comprometimento do feto (ZULMAN e cols, 1980).

ZULLMAN e cols. em 1980 relataram que 20 de 24 gestações em pacientes lúpicas resultaram em partos de crianças normais. Da mesma forma bons resultados foram observados também por TOZMAN e col. em 1980. Enquanto que a melhora do prognóstico quanto ao término da gestação pode ser atribuída à terapêutica é certo que a inclusão de pacientes com formas mais brandas de lupus também teve importância. Isto foi sustentado por trabalhos provenientes de vários centros que sugeriram haver uma relação entre os níveis de atividade de doença na mãe com o término da gestação.

Em 1979, DEVOE e TAYLOR verificaram que as gestações transcorriam sem complicações e com êxito satisfatório quando os níveis séricos de complemento materno permaneciam normais durante o período gestacional.

Em um outro relato GARSSENSTEIN, 1962 observou que 11 de 12 pacientes que engravidaram durante remissão ,e assim permaneceram, tiveram crianças a termo. De maneira similar, MINTZ e col. observaram em 1986 baixas taxas de prematuridade e retardo de crescimento fetal em pacientes grávidas durante remissão, quando comparadas com aquelas que engravidaram durante atividade do lupus.

WONG e cols. em um estudo prospectivo, analisaram 29 gestações ocorridas em 22 pacientes e verificaram que as recidivas da doença foram frequentes, mesmo naquelas pacientes que encontravam-se fora de atividade no momento da concepção. Entretanto, estas recidivas foram de maneira geral leves e responderam ao tratamento ou melhoraram após o parto. Perda fetal espontânea foi baixa (2 casos) e não houve mortalidade fetal ou materna ( WONG e cols., 1991).

#### **NEFROPATIA LUPICA E RESULTADOS SOBRE O FETO**

É amplamente aceito que a presença de nefropatia em gestantes lúpicas coloca o feto sob riscos adicionais. Em indivíduos com doenças renais em geral, a presença de hipertensão e função renal reduzida diminui a possibilidade de sucesso no término da gestação (IMBASCIATI e cols., 1986; HOUSER e cols., 1980; JUNGERS e cols., 1986).

Achados semelhantes foram observados em gestações complicadas pela nefropatia lúpica. Nas séries de HAYSLETT e LYNN (1980), perda fetal ocorreu em 50% das gestações com creatinina sérica materna de 1, 5mg/dl ou mais. Além do mais, somente duas de cinco gestações tiveram êxito com concomitância de síndrome nefrótica e níveis de creatinina séricos aumentados. Em contraste, nove de 10 gestações complicadas por síndrome nefrótica, porém com função renal normal, resultaram em fetos vivos e a termo.

No relato de BOBRIE e cols. em 1987, a presença de doença renal materna significativa pode ser mais importante na determinação do prognóstico fetal do que o nível de atividade da doença. Outros acharam que a presença de nefropatia materna diminui as chances de sobrevivência fetal, mesmo que a função renal esteja normal e hipertensão arterial ausente (HOUSER e cols., 1980). Isto pode estar relacionado com uma maior probabilidade global de atividade de doença nas pacientes com doença renal.

#### **MARCADORES DE MAU PROGNOSTICO PARA O TERMINO DA GESTAÇÃO**

Enquanto atividade da doença e envolvimento renal assumem importância prognóstica para o feto de mãe lúpica, alguns marcadores sorológicos estão fortemente associados com abortos espontâneos, comprometimento do feto ou morte. Estes auto-anticorpos não são confinados somente às mulheres com LES e podem ser encontrados em algumas mulheres com história reprodutiva pobre, pacientes com distúrbios auto-imunes crônicos que não preenchem critérios para lupus, com história de trombose arterial ou venosa, com malignidade ou ainda naquelas sem nenhuma doença de base.

O anticoagulante lúpico (AL) é uma imunoglobulina da classe IgG ou IgM, encontrado em aproximadamente 10% dos pacientes com LES; entretanto, somente 50% dos pacientes com anticoagulante lúpico têm LES (BOEY, 1983). Pela ligação da porção fosfolipídica do complexo ativado da protrombina, sua presença no plasma

resulta no prolongamento dos testes de coagulação dependentes de fosfolípidos. A presença do AL é associada, paradoxalmente, com a ocorrência de episódios tromboembólicos venosos e arteriais. Complicações hemorrágicas nestes pacientes são raras e geralmente associadas com a presença de outro defeito hemostático como trombocitopenia, deficiência de fatores da coagulação e outros ( ELIAS e cols. 1984; GASTINEAU e cols., 1985 ).

A presença de AL na circulação materna é associada com alta incidência de complicações na gestação, que incluem abortos espontâneos recorrentes ou morte fetal, corea gravídica e trombose vascular (BRANCH, 1985; LUBBE, 1983 e 1984; NILSON, 1975).

Em uma revisão de literatura, LUBBE e LIGGINS em 1985 relataram 49 mulheres com anti-coagulante lúpico que deram à luz apenas 13 crianças de um total de 173 gestações, o que equivale a 7,5%. De maneira similar, BRANCH e cols. em 1985 relataram 30 abortos espontâneos e morte fetal em 31 gestações ocorridas em oito mulheres com anticoagulante lúpico. A alta incidência de perdas fetais nessa mulheres se relaciona aparentemente com a recorrência de vasculopatia decidual e infarto placentário.

CARRERAS e cols. (1981) em dois estudos, demonstraram que o plasma de pacientes com AL inibia a produção de prostaciclina pelo endométrio "in vitro". Presumivelmente, a produção inadequada da prostaciclina do endométrio dos vasos do leito placentário, os torna propensos à trombose. Outros achados

clínicos em mulheres com AL incluem trombose venosa, teste falso positivo para Lues e produção de anticorpos antinucleares.

A atividade do anticoagulante lúpico é classicamente demonstrada pelo prolongamento do tempo parcial de tromboplastina ativada (TTPA), com ausência de correção quando da adição de plasma normal ao teste, como constatado por LUBBE e cols. em 1985. Neste mesmo ano EXNER e cols. demonstraram que outros testes eram indicadores mais sensíveis da presença do AL, como a inibição da tromboplastina tissular, tempo de coagulação pelo Kaolim (KCT), ou este modificado, bem como o tempo de coagulação plasmática. Entretanto estes são testes muito mais trabalhosos e não se encontram largamente disponíveis.

Vem sendo demonstrado que a supressão da atividade do AL pode resultar numa melhora do curso da gestação. LUBBE e cols. em 1983 advogaram o uso de 40 a 60 mg de prednisona e de 75 mg de aspirina por dia para normalizar o TTPA em pacientes com o anticoagulante lúpico, relatando cinco nascimentos de crianças vivas em seis pacientes com AL que haviam experimentado 14 perdas fetais anteriormente.

BRANCH em 1985 empregou esquema semelhante no tratamento de oito gestantes que haviam tido várias perdas fetais. Apesar de forte redução na incidência de perdas de gestações, as complicações durante o curso das gestações foram frequentes.

Pré-eclâmpsia ocorreu em todas as cinco gestações bem sucedidas, relatadas por LUBBE e cols. em 1983, tendo sido

encontrado em tres, atraso de crescimento do feto. CHAN (1987) sugeriu que baixas doses de prednisona em combinação com azatioprina também se mostraram como terapêutica eficaz no controle de gestações complicadas pela presença do A. L materno.

TRUDINGER em 1988 relatou o término de seis gestações em quatro mulheres com anticoagulante lúpico que não foram tratadas com esteróide, azatioprina ou aspirina durante as gestações. Ao invés disto foi realizado acompanhamento fetal rigoroso, que incluía medidas de velocidade de ondas da artéria umbelical, utilizadas para a detecção de sinais precoces de sofrimento fetal. Esta modalidade de controle também se mostrou útil no controle de gestações de risco para patologias de placenta. Todas as gestações resultaram em fetos vivos, sendo que apenas uma criança apresentou baixo peso para a idade gestacional. Entretanto a interrupção da gravidez antes do término foi um recurso amplamente utilizado.

Anticorpo anticardiolipina (ACL) é um anticorpo descrito como presente no soro de algumas pacientes com lupus eritematoso sistêmico. A anticardiolipina é um fosfolípide encontrado na face interna da membrana mitocondrial de "eucariontes" e serve como um componente do substrato para o teste sorológico da lues. Sendo assim existe uma larga associação entre ACL, AL e falsos positivos para sífilis ( LOCKSHIN, 1985; PATTINSON, 1987 ).

A detecção da anticardiolipina pode ser feita através do radioimunoensaio ou pelo método imunoenzimático ( ELISA ) (HARRIS

e cols., 1983; LOCKSHIN e cols., 1985). Em uma avaliação prospectiva de 21 pacientes com lupus, LOCKSHIN e cols. (1985) verificaram que a presença do anticorpo anticardiolipina foi um fator preditivo mais eficiente do sofrimento ou morte fetal do que o anticoagulante lúpico. Da mesma forma, em um estudo realizado com 121 pacientes com vários distúrbios auto-imunes, altos níveis de anticardiolipina se correlacionaram fortemente com uma grande variedade de complicações incluindo sofrimento fetal, trombose vascular e trombocitopenia (HARRIS, 1986). Em níveis maiores que sete desvios-padrão acima da média, o valor preditivo foi de 48% para perdas fetais recorrentes.

LOVE & SANTORO (1990) analisaram 29 séries publicadas na literatura (incluindo mais de 1000 pacientes com lupus eritematoso sistêmico) com uma frequência média de 34% de anticoagulante lúpico e 44% de anticardiolipina. Nestes pacientes, uma associação estatisticamente significativa foi demonstrada em relação à presença destes anticorpos e história de trombose, distúrbios neurológicos ou trombocitopenia. Os dados avaliados, entretanto, foram apenas sugestivos, e não ratificantes, de uma associação entre anticorpos antifosfolípides e história de perda fetal em mulheres lúpicas.

A presença destes anticorpos antifosfolípides vem sendo associada com um síndrome clínico caracterizado por trombooses vasculares, trombocitopenia, livedo reticular e perdas fetais recorrentes, que ocorre em pacientes com lupus, podendo ocorrer também sem outras evidências de doença do colágeno no chamado "



síndrome do antifosfolípide primário" ( HARRIS e cols., 1985; HUGHES e cols., 1986; HARRIS e cols.,1986; ASHERSON e cols.,1989; ALARCON-SEGOVIA e cols., 1989; SAMMARITANO e cols., 1990 ).

## **ALTERAÇÕES PLACENTARIAS NO LUPUS**

Embora a placenta seja um componente essencial na viabilidade materno-fetal existem relativamente poucas informações concernentes às alterações placentárias. Os achados positivos incluem infarto placentário ( LOCKSHIN e cols., 1985; DERUE e cols.,1985; LUBBE e cols., 1983; BRANCH e cols., 1985; ABRAMOWSKY e cols., 1980 ), vasculopatia decidual ( BRANCH e cols., 1985; ABRAMOWSKY e cols., 1980 ), e deposição de imuno-complexos (ABRAMOWSKY e cols., 1980; GRENNAN e cols., 1978 ).

HANLY e cols. em 1988 monitorizaram 11 pacientes com lupus eritematoso sistêmico, dos quais sete evoluíram para parto de crianças vivas e as quatro restantes tiveram perda fetal ocorrida entre a 12a. e 27a. semana de gestação, todas com anticoagulante lúpico circulante e trombocitopenia. O tamanho da placenta foi menor nas pacientes lúpicas quando comparadas com normais. Várias alterações patológicas foram notadas, incluindo infarto placentário, hematoma, deposição de imunoglobulina e complemento e um espessamento da membrana basal do trofoblasto.

O intuito deste trabalho foi o de analisar um grupo de pacientes com lupus eritematoso sistêmico da região de Campinas , diagnosticadas e tratadas no hospital universitário com relação à

sua história gestacional, paridade e abortamentos, comparando-as com uma população de mulheres sadias desta região e que compareceram ao hospital como acompanhantes de familiares enfermos.

## OBJETIVOS

## OBJETIVOS

1. Estudar a fertilidade numa população de pacientes lúpicas acompanhadas no ambulatório de Reumatologia da FCM UNICAMP, comparando-as com uma população de mulheres normais.

2. Analisar a ocorrência de abortos nesta população, verificando a frequência dos anticorpos anticardiolipina entre as pacientes lúpicas.

3. Verificar a importância dos fatores clínicos, laboratoriais e terapêuticos na história gestacional destas pacientes.

## MATERIAL E MÉTODO

## MATERIAL E METODO

Foram estudados retrospectivamente 186 pacientes do sexo feminino que preenchiem os criterios diagnosticos de Lupus Eritematoso Sistêmico ( LES ) do "American College of Rheumatology" ( ACR ), ( TAN e col., 1982 ) através da obtenção dos dados dos prontuários dos pacientes lúpicos diagnosticados e acompanhados no ambulatório da Disciplina de Reumatologia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas entre abril de 1973 e abril de 1992.

Todos os prontuários foram analisados e para cada paciente foi considerada a idade de início e de seguimento da doença . Com relação à raça estabeleceu-se caucasóides e não-caucasóides, entre os quais foram incluídas duas pacientes japonesas.

Foram considerados os sintomas gerais ( adinamia, emagrecimento maior do que quatro quilos e febre), presença de artrite e ou artralgia, necrose asséptica e deformidades articulares, eritema malar, eritema discóide, fotossensibilidade, alopecia , úlcera oral e fenômeno de Raynaud.

Também foram consideradas: serosites; outras manifestações pulmonares, incluindo-se hipertensão pulmonar, pneumonite e hemorragia pulmonar; outras manifestações cardíacas, abrangendo miocardite, endocardite e infarto agudo do miocárdio; alterações neurológicas e psiquiátricas.

Nefrite foi definida pela presença de proteinúria maior que 1,0 gr/l nas 24 hs. ou aumento progressivo da creatinina sérica, ou ainda alterações histopatológicas quando, compatíveis com nefrite lúpica segundo os critérios da Organização Mundial de Saúde (OMS).

Em relação à terapêutica empregada foram considerados o uso de corticoesteróides, de antimaláricos e citostáticos por via oral, "pulse" de esteróides, de ciclofosfamida e plasmaferese.

Foram consideradas as informações disponíveis referentes à história gestacional, isto é, número de gestações, partos, abortos. Taxa de fertilidade foi definida como a média de gestações entre as mulheres que engravidaram.

Todos os exames laboratoriais e auto-anticorpos foram realizados seguindo técnicas de rotina no Laboratório de Patologia Clínica e no Laboratório de Investigação em Alergia, Imunologia e Reumatologia da UNICAMP.

Destas 186, foram estudadas separadamente 44 pacientes cuja história obstétrica mostrou nunca terem engravidado (gesta zero) daquelas 142 que apresentaram pelo menos uma gestação.

O grupo controle foi constituído por 131 mulheres hígdas que compareceram ao serviço de Pronto Socorro do Hospital das Clínicas da UNICAMP durante o mês de outubro de 1992 como acompanhantes de pacientes encaminhados a este setor, excluindo-se aquelas que sabiam ser portadoras de qualquer enfermidade, para as quais foi perguntado sobre a idade, raça e história

gestacional.

## **ANALISE ESTATISTICA**

Os resultados verificados foram analisados através da comparação das variáveis qualitativas, utilizando-se para este fim o teste do qui-quadrado ou o Teste Exato de Fischer. Para todos os casos foi adotado o nível de significância de 0,05. Quando necessário também utilizou-se o teste não paramétrico de WILCOXON ( ROSCOE, 1975 ).

Nas tabelas de contingência não foi realizada a comparação de frequência entre os grupos, quando mais de 20% das caselas eram menores que cinco, ou a frequência esperada menor do que um. Os cálculos foram realizados utilizando-se o programa de computador MICROSTAT, Ecosoft Inc., 1984.

## **REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS**

As referências bibliográficas seguiram as normas da Associação Brasileira de Normas Técnicas.



## RESULTADOS

## RESULTADOS

### CARACTERIZAÇÃO DA CASUÍSTICA QUANTO A RAÇA E IDADE

Entre os 317 casos estudados ( 186 lúpicas e 131 mulheres sadias como controle ), 143 lúpicas eram caucasóides e 43 não-caucasóides. No grupo de mulheres sadias, 93 eram caucasóides e 38 não ( Tabela I ).

---

TABELA I. LES: DISTRIBUIÇÃO DA CASUÍSTICA QUANTO A RAÇA

---

RAÇA	LÚPICAS	CONTROLE	TOTAL
CAUCASODES	143	93	236
NAO-CAUCASOIDES	43	38	81
TOTAL	186	131	317

---

P > 0,05

A idade das 186 pacientes lúpicas avaliadas neste estudo variou de 17 a 69 anos, com média de 32,77 anos e desvio padrão de 9,62. A idade das 131 pacientes do grupo controle variou de 17 a 66 anos com média de 33,98 anos e desvio padrão de 9,97. A distribuição das pacientes segundo as faixas etárias de 17 a 26 anos, de 27 a 36 anos de 37 a 46 anos e acima de 47 anos encontra-se discriminada na TABELA II.

---

TABELA II. LES: DISTRIBUIÇÃO DAS PACIENTES SEGUNDO A IDADE

---

IDADE	LUPICAS	%	NAO LUPICAS	%
17 A 27	54	29,03	30	22,90
27 A 37	74	39,79	52	39,69
37 A 47	43	23,11	36	27,48
> 47	15	8,07	13	9,93
TOTAL	186	100	131	100

---

A tabela III apresenta as medias e os desvios padrao do número de gestações, partos e abortos nos grupos de pacientes lúpicas e controles .

Observa-se que não houve diferença significativa entre a média de idade das pacientes lúpicas quando comparadas com o grupo controle .

Quanto à história gestacional, detectou-se diferença entre os dois grupos, decorrente do menor número de gestações entre as pacientes lúpicas , o mesmo observado também quanto ao número de partos.

---

TABELA III. LES : MEDIAS E DESVIOS PADRAO DAS VARIÁVEIS IDADE , GESTAÇÕES, PARTOS E ABORTOS DA CASUÍSTICA

---

	LÚPICAS (n= 186)		NÃO LÚPICAS (n=131)		
	x	S(x)	x	S(x)	P
IDADE	32,77	9,62	33,98	9,97	NS
GESTAÇÕES	2,05	1,80	3,07	2,80	P < 0,01
PARTOS	1,71	1,65	2,79	2,45	P < 0,01
ABORTOS	0,34	0,67	0,28	0,66	NS

---

NS = Não Significativo

Não houve diferença significativa entre a média de abortos nas duas populações (quando incluídas todas as lúpicas).

Observa-se na tabela IV, discriminada abaixo, a distribuição dos casos quanto ao número de gestações.

---

TABELA IV. LES: DISTRIBUIÇÃO DE FREQUENCIA DOS CASOS SEGUNDO O NÚMERO DE GESTAÇÕES

---

GESTAÇÕES	LUPICAS	%	NAO LUPICAS	%
ZERO	44	23,66	15	11,45
1	34	18,28	25	19,08
2	40	21,51	27	20,61
3	35	18,82	25	19,08
4	19	10,22	10	7,63
5	7	3,76	11	8,40
6	3	1,61	3	2,29
>7	4	2,16	15	11,45
TOTAL	186	100	131	100

---

Verificou-se que houve um maior numero de pacientes lúpicas que nunca engravidaram (gesta zero), quando comparadas com as mulheres do grupo controle, o que foi estatisticamente significativo, conforme destacado na tabela V.

---

TABELA V. LES: DISTRIBUIÇÃO DOS CASOS SEGUNDO A NULIPARIDADE

---

	LÚPICAS	NAO LÚPICAS	TOTAL
NULIPARAS	44	15	59
MULTIPARAS	142	116	258
TOTAL	186	131	371

---

P < 0,001 \*

Da mesma forma observou-se que entre as mulheres sadias houve um maior número de multiparidade do que entre as lúpicas. Quando comparados os grupos de gestantes com mais de quatro gestações , esta diferença foi estatisticamente significativa ( Tabela VI) .

---

TABELA VI. LES: DISTRIBUIÇÃO DOS CASOS SEGUNDO A MULTIPARIDADE

---

GESTAÇÕES	LÚPICAS	NAO LÚPICAS	TOTAL
0 a 4	128	87	251
> 4	14	29	43
TOTAL	142	116	258

---

P<0,001 \*

Quando retiradas da casuística aquelas mulheres que nunca engravidaram, no intuito de calcularmos a taxa de fertilidade, definida como o número médio de gestações entre as mulheres que engravidam, observamos na Tabela VII que houve diferença significativa entre as médias de abortos, persistindo a diferença entre o número menor de gestações no grupo das pacientes com LES quando comparadas com as mulheres do grupo controle. A média de idade entre os grupos não foi diferente estatisticamente

---

TABELA VII. LES: MEDIAS E DESVIOS PADRAO DAS VARIÁVEIS IDADE, GESTAÇÕES, PARTOS E ABORTOS ENTRE AS GESTANTES

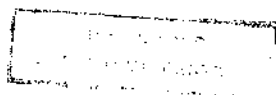
---

	LUPICAS (n= 142)		NÃO LUPICAS (n=116)		
	x	S(x)	x	S(x)	
IDADE	33,76	8,95	34,75	9,80	NS
GESTAÇÕES	2,69*	1,59	3,47	2,73	P < 0,05
PARTOS	2,24	1,53	3,15	2,37	P < 0,05
ABORTOS	0,44	0,70	0,31	0,69	NS

---

NS = Não Significativo

\* TAXA DE FERTILIDADE





A distribuição de frequência de abortos encontra-se na Tabela VIII.

---

TABELA VIII. DISTRIBUIÇÃO DE FREQUENCIA DO NUMERO DE ABORTOS ENTRE AS PACIENTES LUPICAS E CONTROLES

---

ABORTOS	LUPICAS	%	NAO LUPICAS	%
0	95	66,90	93	80,17
1	33	23,24	12	10,34
2	12	8,45	9	7,76
3	2	1,41	2	1,72
TOTAL	142	100	116	100

---

Quando foram comparados os dois grupos quanto a ocorrência de abortos, verificou-se diferença estatisticamente significativa decorrente de um maior número deste evento entre as lúpicas, conforme pode ser observado na tabela IX.

---

TABELA IX. PRESENÇA OU NÃO DE ABORTOS ENTRE AS PACIENTES LÚPICAS E CONTROLES

---

ABORTOS	LÚPICAS	NAO LÚPICAS	TOTAL
NAO	95	93	70
SIM	47	23	180

---

TOTAL	142	116	258
-------	-----	-----	-----

---

$p < 0,05$

Por outro lado, quando analisada a recorrência de abortos, considerada como mais de um episódio na mesma mulher, não houve diferença entre as lúpicas e as mulheres do grupo controle, conforme o demonstrado pela Tabela X.

---

TABELA X. LES: DISTRIBUIÇÃO DOS CASOS SEGUNDO  
A RECORRENCIA DE ABORTOS

---

ABORTOS	LÚPICAS	NAO LÚPICAS	TOTAL
1	33	12	45
> 1	14	11	25
TOTAL	47	23	70

---

p> 0,05

A distribuição de frequência das variáveis clínicas, entre as pacientes lúpicas, pode ser observada na tabela XI.

TABELA XI. LES: DISTRIBUIÇÃO DE FREQUENCIA DAS VARIÁVEIS CLÍNICAS ENTRE AS PACIENTES LÚPICAS

MANIFESTAÇÕES	GESTANTES(n=142)		NAO GESTANTES (n=44)		P
	positivo	%	positivo	%	
sintomas gerais	94	66,20	30	68,18	NS
articulares	130	91,55	39	91,55	NS
alopécia	94	66,20	29	65,91	NS
rash	91	64,08	23	52,27	NS
fotossensibilidade	71	50,00	20	45,45	NS
Raynaud	72	50,70	19	43,18	NS
úlceras orais	14	9,86	5	11,36	NS
miopatias	21	14,79	7	15,91	NS
nefropatia	54	38,03	15	34,09	NS
serosite	36	25,35	11	25,00	NS
infecções	78	54,93	29	65,91	NS
HAS	28	19,72	9	20,54	NS
convulsões	11	7,74	7	15,91	NS
alt. neurológicas	40	28,16	11	25,00	NS
alt. psiquiátricas	12	8,45	10	22,72	p <0,05
alt.pulmonares	20	14,08	20	45,45	p <0,05
alt. cardíacas	23	16,19	5	11,36	NS
alt. gastro-int.	18	12,67	2	4,54	NS
SRE	16	11,27	4	9,09	NS

Os achados clínicos mais frequentes nesta série foram os articulares, seguidos pelos sintomas gerais, alopecia, infecções, fenômeno de Raynaud e fotossensibilidade. Nefropatia foi evidenciada em 54 pacientes lúpicas que engravidaram e em 15 das que não apresentaram gravidez. Não houve diferença estatisticamente significativa entre estes dois grupos em relação às manifestações clínicas, exceto às manifestações psiquiátricas e pulmonares.

A distribuição de frequência das variáveis laboratoriais, entre as pacientes lúpicas, pode ser observada na Tabela XII.

TABELA XII. LES: DISTRIBUIÇÃO DE FREQUENCIA DAS VARIÁVEIS LABORATORIAIS ENTRE AS PACIENTES

LABORATORIO	GESTANTES			NAO GESTANTES			P
	n	positivos	%	n	positivos	%	
células LE	142	80	54,34	44	30	68,18	NS
FAN	142	132	94,29	42	42	95,54	NS
anti DNA	87	29	33,33	25	5	20,00	NS
anti ENA	66	26	39,39	18	8	44,44	NS
anti RO	32	17	53,13	10	6	60,00	NS
anti LA	48	6	12,50	12	2	16,67	NS
FR	54	7	47,96	14	5	35,71	p<0,05
Lues	38	2	5,26	18	2	11,11	NS
ACL	64	16	25,00	18	2	11,11	NS

A pesquisa do fator reumatoide, realizada em 68 pacientes, foi positiva em sete mulheres do primeiro grupo ( 7/54 ) e em cinco do segundo. Houve diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos (  $p= 0,0466$  ).

A pesquisa do anticorpo anticardiolipina foi realizada em 82 pacientes, das quais 18 foram positivas (21,9%), sendo 16 nas que tiveram gestação e duas entre as que não engravidaram.

As 64 pacientes que engravidaram, pesquisadas quanto à presença do anticorpo anticardiolipina, foram analisadas quanto a ocorrência de abortos. Não foi verificada diferença estatisticamente significativa quando comparados os grupos positivos para este anticorpo e os negativos ( Tabela XIII ).

---

TABELA XIII. LES: CARACTERIZAÇÃO DA PACIENTES LUPICAS QUANTO A PRESENÇA DE ABORTOS E ACL

---

	ACL positivo	ACL negativo	TOTAL
Abortos			
positivos	12	31	43
ausentes	4	17	21
<b>TOTAL</b>	<b>16</b>	<b>48</b>	<b>64</b>

---

P > 0,05

Com relação à recorrência de abortos, das 64 lúpicas testadas quanto à presença do anticorpo anticardiolipina, sete apresentaram mais de um episódio de aborto, das quais uma era ACL positivo . Esta associação não foi significativa (  $p= 0,384$  ).

A distribuição de frequência quanto o uso de medicação, entre as pacientes lúpicas, pode ser observada na tabela XIV. Não houve diferenças significativas entre os dois grupos em relação aos vários esquemas terapêuticos utilizados.

---

TABELA XIV. LES: DISTRIBUIÇÃO DE FREQUENCIA QUANTO A TERAPEUTICA UTILIZADA NAS PACIENTES LUPICAS

---

TERAPEUTICA	GESTANTES		NAO GESTANTE		p
		positivo %		positivo %	
corticosteróide	132	92,96	43	97,737	NS
anti-malárico	58	40,85	16	36,36	NS
ciclofosfamida	32	22,54	12	27,27	NS
azatioprina	15	10,56	6	13,64	NS
pulse-ciclo	6	4,04	4	9,09	NS
pulse-ester.	10	7,04	0	0,00	NS
plasmaferese	4	2,82	0	0,09	NS

---

NS = Não significativo

## DISCUSSÃO



## DISCUSSÃO

Embora uma larga proporção de pacientes com lupus eritematoso sistêmico ( LES ) seja de mulheres em faixa etária reprodutiva, um quadro claro dos efeitos desta enfermidade sobre a fertilidade, paridade e sobre a gestação, bem como destas ocorrências sobre a evolução da doença, vem sendo vagarosamente conhecido. Os poucos estudos retrospectivos iniciais produziram resultados conflitantes, sejam em decorrência da falta de concordância com relação aos critérios para o diagnóstico da exacerbação, sejam decorrentes da potencial confusão entre certos achados de uma gestação normal e de uma piora do lupus.

A razão deste estudo foi o desejo de melhor conhecer o comportamento da fertilidade das pacientes lúpicas acompanhadas na disciplina de Reumatologia da Unicamp , comparando-as com uma população de mulheres sadias, bem como verificar nesta casuística a história gestacional, relacionando-a , quando possível, com os aspectos clínicos, laboratoriais e condutas terapêuticas utilizadas.

Verificou-se, quando da distribuição desta casuística, que a idade das pacientes lúpicas variou entre 17 e 69 anos, sendo a maior incidência entre os 17 e 37 anos, faixa etária esta onde encontramos cerca de 69% do total estudado, o que foi concordante com os trabalhos já conhecidos e mais recentemente referendados ( DUBOIS, E. L. e WALLACE, D. J., 1987 ; PISTINER e cols., 1991 ).

Quanto à raça observou-se, que tanto entre as lúpicas quanto entre as mulheres sadias, a caucasóide foi em maior número, achado este distinto da maioria dos autores norte-americanos, que apontaram os indivíduos não-caucasóides como sujeitos à uma maior incidência de LES ( HOCHBERG e ARNETT, 1983; DUBOIS e WALLACE, 1987; FESSEL, 1988 ). Por outro lado, em outros trabalhos realizados no nosso meio, estes achados já haviam sido previamente verificados ( COSTALLAT, 1987; QUAGLIATO, 1987; COIMBRA, 1991 ).

Com relação à história gestacional, verificou-se que o número de gestações ocorrido entre as pacientes lúpicas foi significativamente menor do que aquele observado entre as mulheres sadias do grupo controle . A média de gestações entre as pacientes lúpicas que engravidaram ( taxa de fertilidade ) foi de 2,69 com um desvio padrão de 1,59. Este achado foi semelhante ao de KAUFMAN e KITRIDOU, que em 1982 encontraram uma taxa de fertilidade de 2,6 gestações entre as mulheres lúpicas.

Um dos problemas mais difíceis em demografia é a estimativa da taxa de fertilidade numa população humana, uma vez que inúmeros fatores devem ser levados em conta, como por exemplo os mais variados métodos de anticoncepção utilizados, aspectos religiosos, culturais e econômicos de cada região. Recentemente GODINHO e YAZAKI ( 1992 ) apresentaram uma taxa de fertilidade total de 2,66 gestações por mulher no Estado de São Paulo, taxa esta que não é diferente desta encontrada entre as lúpicas desta

casuística. Assim concluiu-se que entre estas mulheres lúpicas não houve alterações na taxa de fertilidade . Estes achados são semelhantes aos de FRIEDMAN e RUTHERFORD de 1956 , de FRAGA e cols. de 1974 , GRIGOR e cols. de 1977, e aos de NOSSENT e SWAAK em 1990, que da mesma forma não verificaram nenhum efeito aparente do lupus sobre as taxas de fertilidade.

Todavia, fato é que quando comparadas com mulheres sadias, o presente estudo evidenciou que as lúpicas engravidaram menos. Além disto, verificou-se também que há um número significativamente maior de mulheres lúpicas que nunca engravidaram ( gesta zero ), quando comparadas com as mulheres do grupo controle, bem como um número também significativamente maior de múltiparas entre as mulheres sadias. Algumas hipóteses podem ser cogitadas em relação a este dado. A presença frequente de doença renal entre as pacientes que nunca engravidaram, embora sem significância estatística, pode ser a justificativa para uma menor número de gestações, visto que é sabido que a nefropatia pode alterar a possibilidade de concepção ( OKEN, D. E., 1966 ). Da mesma forma, também a terapêutica empregada nestas pacientes pode ter contribuído para este achado, não obstante o fato de nesta casuística não ter sido encontrado diferença significativa entre os grupos de lúpicas que engravidaram e das que não apresentaram gestação no que se refere ao tratamento por elas utilizado . Como se sabe, a administração de altas doses de corticosteróides pode resultar em amenorréia ou anovulação ( ESTES e LARSON, 1965 ). Também os esquemas empregados para deter a

progressão da nefropatia lúpica são associados à alta incidência de falência ovariana precoce, particularmente aqueles que utilizam a administração contínua de ciclofosfamida isoladamente ou em combinação com a azatioprina ( DEKER, 1979; AUSTIN, 1986 ). Finalmente, a própria autoimunidade destas mulheres é fator que por si só justificaria uma falência ovariana primária. Não se pode descartar também, visto que este é um estudo retrospectivo e não se dispõe desta informação, a suposição de que a não-gestação tenha sido uma opção dessas mulheres, através do uso de métodos anticoncepcionais vários, diante de uma doença sabidamente grave, como o LES e reconhecida pelas doentes como grave durante o período gestacional.

Em relação ao número de abortos, demonstrou-se um maior número de eventos entre as pacientes do que entre as mulheres sadias do grupo controle e esta diferença mostrou-se estatisticamente significativa. Estes resultados são concordantes com os achados de um grande número de autores, que encontraram um maior número de abortos entre pacientes lúpicas do que em mulheres sadias ( DONALDSON & ALVAREZ, 1962; ESTES & LARSON, 1965; FRIEDMAN & RUTHERFORD, 1956; GARSENSTEIN e cols., 1962; MCGEE & MAKOWSKI, 1966; MUND e cols., 1963 ), em oposição aos resultados obtidos por outros, que relataram não ter encontrado um maior número de abortos quando as pacientes foram adequadamente tratadas ( ZULLMAN e cols., 1980; TOZMAN e cols., 1980; DEVOE & TAYLOR, 1979; MINTZ e cols., 1986; WONG e cols., 1991 ).

Quando estudados os dois grupos quanto a frequência de abortos recorrentes , a diferença não foi significativa . A explicação para este achado pode estar ligada ao fato dos abortos recorrentes frequentemente estarem relacionados à presença do anticorpo anticardiolipina e, nesta série a sua positividade ter sido baixa.

A presença do anticorpo anticardiolipina foi pesquisada em 82 pacientes desta série, tendo sido observada 18 pacientes (21,9%), frequência similiar à observada por MANOUSSAKIS e cols.(1987) e por PETRI e cols.( 1987 ). Não se demonstrou diferença estatisticamente significativa com relação à ocorrência de abortos entre as pacientes positivas para este anticorpo quando comparadas com aquelas que não o apresentaram, o mesmo ocorrendo em relação à recorrência destes eventos . Estes achados diferiram daqueles de LOCKSHIN e cols. ( 1985 ) que em análise prospectiva verificou que a presença da anticardiolipina foi um eficiente fator preditivo do sofrimento ou morte fetal em 21 lúpicas estudadas, ou ainda, dos achados de HARRIS e cols. no ano seguinte que encontrou forte correlação entre níveis altos de anticardiolipina e grande variedade de complicações, incluindo sofrimento fetal.

LOVE & SANTORO ( 1990 ) , numa análise de 29 séries da literatura, abrangendo mais de mil pacientes lúpicas, demonstraram uma associação estatisticamente significativa entre a presença deste anticorpo e história de fenômenos tromboembólicos, manifestações neurológicas e trombocitopenia,

porém, os dados foram apenas sugestivos e não conclusivos da existência de associação entre a sua presença e a história de perda fetal nas mulheres lúpicas. Por outro lado, HANLY e cols. em 1988, da mesma forma que no presente estudo, através do acompanhamento prospectivo de onze pacientes lúpicas durante a gestação, também não encontraram associação de perda fetal e presença do anticorpo anticardiolipina. Assim sendo, a existência de associação positiva entre o anticorpo anticardiolipina e a ocorrência ou recorrência de abortos parece ser verdadeira para algumas populações estudadas, mas não para todas, e nesta casuística não se pode referendá-la. A baixa recorrência de abortos nesta casuística pode ter contribuído para uma ausência de associação com este anticorpo.

A presença do fator reumatóide ( FR ) entre as lúpicas que nunca engravidaram apresentou diferença significativa quando comparada com a do grupo de lúpicas que engravidaram pelo menos uma vez. O significado clínico deste achado não parece estar claro.

A positividade do fator reumatóide entre os pacientes lúpicos é aproximadamente 14% ( ROTHFIELD, N. F., 1989 ). PISTINER e colaboradores ( 1991 ) encontraram 23% dos seus pacientes com FR positivos. O papel do fator reumatóide em pacientes com lupus eritematoso tem sido sujeito à inúmeras controvérsias e a sua presença imputada à ativação policlonal de células B ( QUISMORIO, 1987 ), embora isto tenha sido contestado por BONAGURA e cols.( 1991) que sugeriram uma supra-regulação

seletiva na expressão do FR em pacientes lúpicos.

Desde 1966 vários autores vêm mostrando uma expressiva correlação negativa entre a presença do fator reumatóide e doença renal ( DAVIS e cols., 1966; CORKE e cols., 1978; TARKOWSKI e cols., 1987; HOWARD e cols., 1991 ). Não foram encontrados, entretanto, relatos de associação entre o FR e diminuição das taxas de fertilidade. O pequeno número de casos desta casuística, no entanto , não permite conclusões sobre este achado.

Tendo em vista que diferenças étnicas e populacionais podem existir, a definição de como se comportam as taxas de fertilidade entre as pacientes lúpicas do nosso meio ,bem como a frequência de abortamentos, a relação destes com os achados clínicos e laboratoriais, assim como os esquemas terapêuticos utilizados, delineou-se como um terreno ainda pouco explorado entre nós. Isto posto, pareceu ser de interesse a verificação destes parâmetros entre as mulheres lúpicas acompanhadas no nosso meio, além do que a possibilidade de concepção, gestação e de sua conclusão a bom termo é frequentemente motivo de ansiedade para a paciente lúpica e seus familiares. Desta forma , dados mais apropriados à nossa realidade poderão ser utilizados na resolução de dúvidas, principalmente quanto aos efeitos do lúpus sobre as taxas de fertilidade.

## CONCLUSÕES



## CONCLUSOES

1. As mulheres que são acometidas pelo lupus eritematoso em nosso meio não apresentam taxas de fertilidade diferentes das mulheres normais, porém , apresentam um menor número de gestações durante a sua vida reprodutiva.

2. Abortos foram mais frequentes nas pacientes lúpicas, porém não se relacionaram com a presença do anticorpo anticardiolipina , sugerindo que a associação positiva entre este anticorpo e presença de abortos ou sua recorrência é verdadeira para algumas populações, porém não para todas, pois neste estudo não foi possível referendá-la.

3. Não houve nesta casuística interferência das manifestações clínicas , alterações laboratoriais e dos esquemas terapêuticos utilizados sobre a história gestacional destas pacientes.

## RESUMO

## RESUMO

Tendo em vista os poucos dados referentes às taxas de fertilidade, frequência de abortamentos e sua recorrência entre as mulheres lúpicas em nosso meio, o autor se propôs a estudar a fertilidade numa população de pacientes lúpicas da região de Campinas, comparando-as com uma população de mulheres normais, analisando a ocorrência ou recorrência de abortos nestas populações, a frequência dos anticorpos anticardiolipina entre as lúpicas e a importância dos fatores clínicos, laboratoriais e terapêuticos na história gestacional destas pacientes.

Foram estudados retrospectivamente 186 pacientes do sexo feminino com Lupus Eritematoso Sistêmico ( LES ) diagnosticados e acompanhados no ambulatório da Disciplina de Reumatologia da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP. O grupo controle foi constituído por 131 mulheres hígdas que compareceram ao pronto socorro do Hospital das Clínicas. A taxa de fertilidade das lúpicas estudadas foi semelhante às da literatura ,bem como também à das mulheres normais no Estado de São Paulo. Houve um menor número de gestações entre as pacientes , bem como um maior número de mulheres que nunca engravidaram, quando comparados com as do grupo de mulheres hígdas. Houve um número significativamente maior de abortos entre as pacientes, não tendo sido verificada associação com o anticorpo anticardiolipina. Não houve diferenças significativas em relação às manifestações

clínicas, laboratoriais e esquemas terapêuticos empregados quando comparadas as lúpicas que engravidaram das que nunca tiveram gestação.

## SUMMARY

## SUMMARY

Although a large proportion of patients with systemic lupus erythematosus (SLE) are women of reproductive age, a clear picture of the effects of the disease on pregnancy and vice versa was slow to emerge. The initial small retrospective studies of this interaction yielded conflicting results. Confounding factors were the lack of agreed criteria for the diagnosis of exacerbation and the potential confusion among certain features of normal pregnancy and lupus flare. Besides the lupus effect on fertility rate wasn't explored enough. There are few studies and all of them out of our country.

In order to study the fertility among SLE patients followed at the State University of Campinas between 1973 to 1992, and to analyse the abortions, anticardiolipin antibody (aCL) frequency and the clinical, laboratorial and therapeutic aspects importance on the reproductive history of those patients, 186 lupic patients, compared to 131 normal women, were studied retrospectively.

The mean age among lupic patients was 32,77 years-old, and 33,98 among the controls. The number of pregnancies was lower in patients than in controls, as well as a greater number of patients that never had pregnancy than those ones controlled.

Abortions were present in a higher number among the lupic patients and the difference between the groups was statistically significant. However, this feature was not related to the aCL

positivity.

There were not significant differences in relation to clinical and laboratorial features, as well as the therapeutic management among the patients who had pregnancies and those who had not.

## BIBLIOGRAFIA



## BIBLIOGRAFIA

ABRAMOWSKY, C. R.; VEGAS, M. E.; SWINEHART, G.; GYUES, M. T.:  
Decidual vasculopathy of the placenta in lupus  
erythematosus. N. Engl. J. Med. 303: 668-672, 1980.

ABRASS, C. K.; NIES, K. M.; LOWIE, J. S.; BORDER, W. A.;  
GLASSOCK, R. J.: Correlation and predictive accuracy of  
circulating immune complexes with disease activity in systemic  
lupus erithematosus. Arthr. Rheum. 23: 273 ,1980.

AHMED, S. A.; PENHALE, W. J.; TALAL, N. : Sex hormones, immune  
responses and autoimmune diseases. Am. J. Pathol. 121: 531-  
51, 1985.

ALARCON-SEGOVIA, D.; ISBEIN, E.; BITENCOURT, V. M.: Antibodies to  
nucleoprotein and to hydrazide-altered soluble nucleoprotein  
in tuberculosis patients receiving isoniazid. Clin.  
Exp. Immunol. 5: 429 - 437, 1969.

ALARCON-SEGOVIA, D.; SANCHEZ-GUERRERO, J.: Primary  
antiphospholipid syndrome. J. Rheumatol. 16: 482-488, 1989.

ARNALICH, F.; BENITO-URBINA, S.; GONZALES-GANCEDO, P.;  
IGLESIAS, E.; de MIGUEL, E.; GIJON-BANOS, J.: Inadequate  
production of progesterone in women with systemic lupus  
erythematosus. British J. Rheumatol. 31(4): 247-251, 1992.

- ASHERSON, R.A.; KHAMASHTA, M. A.; ORDI-ROS, J. et al: The primary antiphospholipid syndrome: Major clinical and serological features. Medicine 68: 366-374, 1989.
- AUSTIN, H. A.; KLIPPEL, J. H.; BALLOW, J. E. et al: Therapy of lupus nephritis: Controlled trial of prednisone and cytotoxic drugs. N. Engl. J. Med. 314: 614, 1983.
- BEAR, R.: Pregnancy and lupus nephritis. Obstet. Gynecol. 47: 715, 1976.
- BOBRIE, G.; LIOTE, F.; HOUILLIER, P. et al.: Pregnancy in lupus nephritis and related disorders. Am. J. Kidney Dis. 9: 339, 1987.
- BONAGUERA, V. R.; ILOWITE, N. T.; HATAM, L.; VALACER, D. J.; WEDGWOOD, J. F.: Expression of the major rheumatoid factor cross-reactive idiotype in pediatric patients with SLE. Clin. Immunol. Immunopathol. 60 ( 2 ): 232-43, 1991.
- BOYE, M. L.; COLACO, C. B. , GHARAVI, A. E. et al.: Thrombosis in systemic lupus erythematosus: Striking association with the presence of circulating lupus anticoagulant. Br. Med. J. 287: 1021, 1983.

BRANCH, D. W.; SCOTT, J. R.; KOCHENOUR, N. K.: Obstetric complications associated lupus anticoagulant. N. Engl. J. Med. 313: 1322, 1985.

CARRERAS, L. O.; MACHIN, S. J.; DEMAN, R. et al.: Intrauterine death and lupus anticoagulant: Detection of immunoglobulin interfering with prolactin firmation. Lancet1: 244,1981.

CARRERAS, L. O.; VERMYLEN, J.; SPITZ, B. et al.: Lupus anticoagulant and inhibition of prostacyclin formation in patients with repeated abortion, intrauterine growth retardation and intrauterine death. Br. J. Obstet. Gynecol. 88: 890, 1981.

CHAN, J. KH.; HARRIS, E. N.; HUGHES, G. R. V.: Successful pregnancy following supression of anticardiolipin antibody and lupus anticoagulant with azathioprine in systemic lupus erythematosus. J. Obstet. Gynecol. 7: 16, 1987.

CHAPEL, T. A.; BURNS, R. E.: Oral conteceptives and exacerbation of lupus erythematosus. J. Obstet Gynecol. 110: L366, 1971.

CHRISTIAN, C.: Etiologic hipothesis for systemic lupus erithematosus. In: LAHITA, R. G. Systemic lupus erythematosus. New York, John Wiley & sons: 65-79,1987.

- COIMBRA, A. M. V.: Valor propedeutico dos aspectos clinicos, laboratoriais e dos indices radiológicos no estudo da osteoporose. Tese de doutoramento apresentada à Faculdade de Ciências Médicas da Unicamp, 1991.
- CORKE, C. F.: Rheumatoid factor and renal disease in systemic lupus erythematosus. Rheumatol. Rehabil. 17: 16, 1978.
- COSTALLAT, L. T. L.: Subsídios para o diagnóstico do envolvimento neuropsiquiátrico no lupus eritematoso sistêmico. Determinação dos anticorpos anticardiolipina, antigangliosídeos e cerebrosídeos. Tese apresentada à Faculdade de Ciências Médicas da Unicamp para a obtenção do título de doutor, 1987.
- COSTALLAT, L. T. L.; BALLONI, D. J.; SIQUEIRA, M. C. S.; TRICA, M. T.; SAMARA, A. M. : Lupus eritematoso sistêmico e Síndrome de Klinefelter. Acta Reuma. Port. XIII (3): 175-180 ,1988.
- COSTALLAT, L. T. L.; GARLLIP, C. R.; MARQUES-NETO, J. F.; SAMARA, A. M.: Estudo do fenótipo de acetilação da isoniada em lupus eritematoso. Rev. Bras. Reum. 24: (2), 45 ,1984.
- COULAN, C. B.: The prevalence of autoimmune disorders among patients with primary ovarian failure. Am. J. Reprod. Immunol. 4: 63, 1983.

- CRIPPS, D. J.; RANKIN, J. : Action spectra of lupus erythematosus and experimental immunofluorescence. Arch. dermatol. 107: 563-567, 1973.
- DAVIS, J. S.; BOLLET, A. J.: Complement levels, rheumatoid factor and renal disease in systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum. 9: 499-500, 1966.
- DEKER, J. L.: Systemic lupus erythematosus: evolving concepts. Ann. Intern. Med. 91: 187, 1979.
- DERUE, G.; ENGLERT, H. J.; HARRIS, E. N.; HUGHES, G. R. V.: Fetal loss in systemic lupus: association with anticardiolipin antibodies. J. Obstet. Gynaecol 15: 207-209, 1985.
- DEVOE, L. D; TAYLOR, R. L.: Systemic lupus erythematosus in pregnancy. Am. J. Obstet. Gynecol. 135: 473, 1979.
- DONALDSON, L. B. , de ALVAREZ, R. R.: Further observations on lupus erythematosus associated with pregnancy. Am. J. Obstet. Gynecol. 83: 1461, 1962.
- DUBOIS, E.: Lupus erythematosus. 3rd. edition, University of Southern California Press, 1987.

DUBOIS, E.; WALLACE, D. J.: Etiology and pathophysiology: introduction and historical review. In: WALLACE, D. J. e DUBOIS, E. L. Duboi's Lupus Erythematosus Philadelphia, Lea & Febiger: 33-37, 1987.

DUSTAN, H. P.; TAYLOR, R. D.; CORCORAN, A. C. & PAGE, I. H. . Rheumatic and febrile syndrome during prolonged hydralazine therapy. JAMA154: 23-29, 1954.

DZIUBINSKI, E. H.; WINKELMANN, R. K.; WILSON, R. B.: Systemic lupus erythematosus and pregnancy. Am. J. Obstet. Gynecol 84: 1873, 1962.

ELIAS, M.; ELDOR, A.: Thromboembolism in patients with the lupus - type circulating anticoagulant. Arch. Intern. Med. 144: 510, 1984.

ESTES, D.; LARSON, D. L.: Systemic lupus erythematosus and pregnancy. Clin. Obstet. Gynecol. 8: 307, 1965.

EXNER, T.: Comparison of two simple tests on the lupus anticoagulante Am. J. Clin. Pathol. 83: 215 ,1985.

FESSEL, W. J.: Systemic lupus erythematosus in the community. Arch. Int. Med. 134: 1027,1974.

FESSEL, W. J.: Epidemiology systemic lupus erithematosus.  
Rheum. Dis. Clin. North Am. ,14(1): 15-23 ,1988.

FRAGA, A.; MINTZ, G.; OROZCO, J. et al. Sterility and fertility rates, fetal wastage and maternal morbidity in systemic lupus erythematosus. J. Rheumatol. 1: 293 ,1974.

FRANK, M. M.; HAMBURGER, M. I.; LAWLEY, T. J.; KIMBERLY, R.; PLOTS, H.: Defective reticuloendothelial system Fc-receptor function in systemic lupus erythematosus. N. Engl. J. Med. 300: 524, 1979.

FREEMAN, R. G.; KNOX, J. M.; OWENS, D. W.: Cutaneous lesions of lupus erythematosus induced by monochromatic light. Arch. Dermatol 100: 677-682, 1969.

FRIDMAN, E. A. & RUTHERFORD, J. W.: Pregnancy and lupus erythematosus. Obstet. Gynecol. 8: 601 ,1956.

FRIES, J. F.: Clinical aspects of systhemic lupus erithematosus.  
Med. Clin. North Am. , 61(2): 229-39 ,1977

GARSENSTEIN, M.; POLLAK, V. E.; KARK, R. M.: Systemic lupus erythematosus and pregnancy. N. Engl. J. Med. 267: 165, 1962.

GASTINEAU, D. A.; KAZMIER, F. J. , NICHOLS, W. L. et al.: Lupus anticoagulant: An analysis of the clinical and laboratorial features of 219 cases. Am. J. Hematol. 19: 265, 1985.

- GODINHO, R.E.; YAZAKI, L. M.: Comprtamento da fecundidade segundo diferenciais sócio-econômicos e a anticoncepção no Estado de São Paulo. Em: Anais 1992. VII Encontro Nacional de Estudos Populacionais. Volume 1. Informação Demográfica - fecundidade - Demografia Histórica. Associação Brasileira de Estudos Populacionais. 1992.
- GOLDSTEIN, R. & ARNETT, F. C.: The genetics of rheumatic disease in man. Rheum. Dis. Clin. North Am. , 13(3): 487-510 , 1987.
- GOODFELLOW, P; BARNSTABLE, C.; BODNER,W. et al.: Expression of HLA antigens in placenta Transplantation 22: 595,1977.
- GRENNAN, D. M.; MCCORMICK, J. N.; WOJTACH, D.; CARTY, M.; BEHAN, W.: Immunological studies of the placenta in systemic lupus erythematosus. Ann. Rheum. Dis. 37: 129-134, 1978.
- GRIGOR, R. R.; SHERVINGTON, P. C.; HUGHES, G. R. V.; HAWKINS, D. F.: Outcome of pregnancy in systemic lupus erythematosus.Proc. Roy. Soc. Med. 70: 99-100, 1977.
- GROSSMAN, C.: Regulation of the immune system by sex steroids. Endocrinol. Rev.5: 435-55, 1984.
- HANLY, J. G.; GLADMAN, D. D.; ROSE, T. H.; LASKIN, C. A.; UROWITZ,M. B.: Lupus pregnancy: A prospective study of placental changes. Arthr. Rheum. 31: (3) 358-366, 1988.



HARRIS, E. N.; GHARAVI, A. E.; BOEY, M. L. et al.: Anticardiolipin antibodies: detection by radioimmunoassay and association with thromrombosis in systemic lupus erythematosus. Lancet2: 1211, 1983.

HARRIS, E. N.; GHARAVI, A. E.; HUGHES, G. R. V.: Antiphospholipid antibodies. Clin. Rheum. Dis. 11: 591-609, 1985.

HARRIS, E. N.; CHAN, J. K. H.; ASHERSON, R. A. et al.: Thrombosis, recurrent fetal loss, and thrombocytopenia: Predictive value of the anticardiolipin antibody test. Arch. Int. Med. 146: 2153, 1986.

HAYSLETT, J. P.; LYNN, R. I.: Effect of pregnancy in patients with lupus nephropathy. Kidney Int. 18: 27, 1980.

HESS, E. & MONGEY, A. B. Drug related diseases. Bull. Rheum. Dis. 40: 4, 1991.

HOCHBERG, M. C.; ARNETT, F. Y.: Systemic lupus erithematosus epidemiology and genetics. Md State Med J. , 32: 524-8, 1984.

HOCHBERG, M. C.: The incidence of systemic lupus erythematosus in Baltimore, Maryland, 1970-1977. Arth. Rheum. 28: 80-86, 1985.

- HOCHBERG, M. C.; FLORSHEIM, F.; SCOTT, J. et al.: Familial aggregation of systemic lupus erythematosus. Am. J. Epidemiol. 122: 526, 1985.
- HOCHBERG, M. C.: the application of genetic epidemiology to systemic lupus erythematosus. J. Rheumatol. 14: 867-869, 1987.
- HOUSER, M. T.; FISH, A. J.; TAGATZ, G. E. et al.: Pregnancy and systemic lupus erythematosus. Am. J. Obstet. Gynecol. 138: 409,1980.
- HOWARD, T. W.; IANNINI, M. J.; BURGE, J. J.; DAVIS, J. S. IV: Rheumatoid factor, Cryoglobulinemia, anti-DNA, and renal disease in patients with SLE. J. Rheumatol. 18: 826-30, 1991.
- HUGHES, G. R. V.; HARRIS, E. N.; GHARAVI, A. E. : The anticardiolipin syndrome. J. Rheumatol. 13: 486-489, 1986.
- IMBASCIATI, E.; PARDI, G.; CAPETTA,P. et al.: Pregnancy in women with chronic renal failure. Am. J. Nephrol. 6: 193,1986.
- IMBASCIATI, E.; SURIAN, M.; BOTTINO, S. et al.: Lupus nephropathy and pregnancy. Nephron36: 46,1984.

- INMAN, R. D.; JOVANOVIC, L.; MARKENSON, J. A.: Systemic lupus erythematosus in man. Genetic and endocrine features. Arch. Int. Med. , 142 1982.
- JARA, L. J.; GOMEZ-SANCHEZ, C.; SILVEIRA, L. M.; MARTINEZ-OSUMA, P.; SALEZNICK, F. U.; ESPINOSA, L.: Hiperprolactinemia in systemic lupus erythematosus: Association with immunological and clinical activity ( abstr ) Arthritis Rheum. 34 (9) C 181 suppl., 1991.
- JARA, L. J.; LAVALLE, C.; FRAGA, A. : Prolactin immunoregulation and auto-immune disease. Semin. Arthritis Rheum. 20: 273-84, 1991.
- JARA-QUEZADA, L.; GRAEF, A.; LAVALLE, C.: Prolactin and gonadal hormones during pregnancy in systemic lupus erythematosus. J. Rheumatol. 18: 349-53, 1991.
- JOHANSSON, E. A.; MUSTAKALLIO, K. K.; MATILLA, M. M.; THILIKAINAM, A. Cutaneous reaction to drugs, acetylation phenotype and HLA antigens in patients with and without systemic lupus erythematosus Ann. Clin. Res. 8: 126, 1976.
- JUNGERS, P.; DOUGADOS, M. , PELISSIER, C. et al.: Lupus nephropathy and pregnancy: Report of 104 cases in 36 patients. Arch. Int. Med. 142: 771, 1982.

- JUNGERS,P.; FURGET,D.; HENRY-AMAN,M. et al.: Chronic kidney disease and pregnancy. Adv. Nephrol. 15: 103, 1986.
- KAUFMAN, R. L.; KITRODOU, R. C. : Pregnancy in mixed connective tissue disease: comparison with systemic lupus erythematosus.J. Rheumatol. 9: 549-555, 1982.
- KOYKE, T.; KAGAMI, M.; TAKKABAYASHI, K. et al.: Antibodies to human T cell leukemia virus are absent in patients with systemic lupus erythematosus. Arthr. Rheum. 28: 481, 1985.
- KURLAND, L. T.; HAUSSER, W. A.; GERGUSON, R. H; HOLLEY, K. E.: Epidemiologic features of diffuse connective tissue disorders in Rochester, Minn. , 1951 through 1967, with special reference of systemic lupus erythematosus. Mayo Clin. Proc. : 44: 649, 1969.
- LADD, A. T. Procainamide-induced lupus erythematosus. N. Engl. J. Med 267: 1357-1358, 1962.
- LAHITA, R. G.; BRADLOW, H. L.; KUNKEL, H. G.; FISHMAN, J.: Estrogen metabolism in systemic lupus erythematosus (patients and family members). Arthritis Rheum. , 25: 843-6, 1982.
- LAHITA, R. G.: The importance of estrogens in systemic lupus erythematosus. Clin. Immunol. Immunopathol. 63 (1): 17-8, 1992.

LAVALLE, C.; LOYO, E. PANIAGUA, R.; BERNARDEZ, J. A. , HENERA-  
BARCENA, D.; FRAGA, A.: Correlation study between prolactin  
and estrogens in male patients with systemic lupus  
erythematosus. J. Rheumatol. 14: 268-272, 1987.

LAWRENCE, J. S.; MARTINS, L.; DRAKE, G.: A family survey of lupus  
erythematosus. Heritability. J. Rheumatol. 14: 913, 1987.

LOCKSHIN, M. D.: Lupus pregnancy. Clin. Rheum. Dis. 11: 61, 1985.

LOCKSHIN, M. D.; DRUZIN, M. L.; GOEI, S. et al.: Antibody to  
cardiolipin as a predictor of fetal distress or death in  
pregnant patients with systemic lupus erythematosus. N.  
Engl. J. Med. 313: 152, 1985.

LOCKSHIN, M. D. , HARPEL, P. C.; DRUZIN, M. L. et al.: Lupus  
pregnancy II. Unusual pattern of hypocomplementemia and  
thrombocytopenia in the pregnant patient. Arth. Rheum. 28: 58,  
1985.

LOCKSHIN, M. D.; REINITZ, E.; DRUZIN, M. L. et al: Lupus  
pregnancy: Case- control prospective study demonstrating  
absence of lupus exacerbation during or after pregnancy. Am.  
J. Med. 77: 893, 1984.

LOCKSHIN, M.: Pregnancy does not cause systemic lupus  
erythematosus to worsen. Arthr. Rheum. 32: (6)- 665-671, 1989.

LOVE, P. E. & SANTORO, S. A.: Antiphospholipid antibodies: anticardiolipin and the lupus anticoagulant in systemic lupus erythematosus (SLE) and in non-SLE disorders. Prevalence and clinical significance. Ann. Int. Med. 112: 682-698, 1990.

LUBBE, W. F.; BUTLER, W. S. , LIGGINS, G. C.: The lupus anticoagulant: clinical and obstetric implications. NZ Med. J. 97: 398, 1984.

LUBBE, W. F.; BUTLER, W. S.; PALMER, S. J. et al.: Fetal survival after prednisone suppression of maternal lupus-anticoagulant. Lancet 1: 1361-1363, 1983.

LUBBE, W. F.; BUTLER, W. S.; PALMER, S. J. et al.: Lupus anticoagulant in pregnancy. Br. J. Obstet. Gynecol. 91: 357, 1984.

LUBBE, W. F.; LIGGINS, G. C.: Lupus-anticoagulant and pregnancy. Am. J. Obstet. Gynecol. 159: 322, 1985.

LUBBE, W. F. , WALKER, E. B.: Chorea-gravidarum associated with lupus-anticoagulant. Successful outcome of pregnancy with prednisone and aspirin therapy: case report. Br. J. Obstet. Gynecol. 90: 487, 1983.

MADSEN, J. R.; ANDERSON, G. V.: Lupus erythematosus and pregnancy. Obstet. Gynecol. 18: 492-494, 1960.

MANOUSSAKIS, M.N.; GHARAVI, A. E.; DROSOS, A. A.; KITRIDOU, R. C.; MOUTSOPOULOUS, H. M.: Anticardiolipin antibodies in unselected autoimmune rheumatic disease patients. Clin. Immunol. Immunopathol. 44: 297-307, 1987.

McGEE, C. D.; MAKOWSKI, E. L.: Systemic lupus erythematosus in pregnancy. Am. J. Obstet. Gynecol. 107: 1008, 1966.

McMURRAY, R.; KEISLER, D.; IZUJ, S.: Postpartum disease activity in the female B/W mouse model of SLE (abstr). Arthritis Rheum. 34 (9) suppl.: S163, 1991.

MEESNER, R. P.; LINDSTROM, F. D.; WILLIAMS Jr, R. C.: Peripheral blood lymphocyte cell surface markers during the course of SLE. J. Clin. Invest. , 56; 3046 , 1973.

MERRIL, J. A.: Cortisone in disseminated lupus erythemaatosus during pregnancy. Obstet. Gynecol. 6: 637-643, 1955.

MINTZ, G.; NIZ, J.; GUTIERREZ, G.; GARCIA-ALONSO, A.; KARCHMER, S.: Prospective study of pregnancy in systemic lupus erythematosus. Results of a multidisciplinary approach. J. Rheumatol. 13: 732-739 ,1986.

MINTZ, G. & RODRIGUEZ-ALVAREZ, C.: Systemic lupus erithematosus. Rheum. Dis. Clin. North Am. , 15: 255 ,1989.

MILLER, M. H.; UROWITZ, M. B.; GLADMAN, D. D.: Systemic lupus erythematosus in males. Medicine, 62: 327, 1983.

MUND, A.; SIMSON, J.; ROTHFIELD, N.: Effect of pregnancy on course of systemic lupus erythematosus. JAMA183: 917, 1963.

MURPHY, E. L. J. R.; DECEULAER, K.; WILLIAMS, N. et al.: Lack of relation between human T-lymphotropic virus type I infection systemic lupus erythematosus in Jamaica, West Indies. J. AIDS 1: 18, 1988.

NG, Y. C. & WALPORT, M.: Immunogenetics os SLE and primary Sjogren's syndrome. Clin. Rheumatol. 2: 623, 1988.

NILSON, I. M.; ASTEDT, B.; HEDNER, U. et al.: Intrauterine death and circulating anticoagulant ("antithromboplastin"). Acta Med. Scand. 197: 153, 1975.

NOSSENT, H. C.; SWAAK, T. J. G.: Systemic Lupus Erythematosus VI. Analysis of the interrelationship with pregnancy. J. Rheumatol. 17: 771-776, 1990.

OKEN, D. E.: Chronic renal diseases and pregnancy: a review. Am. J. Obstet. Gynecol. 94: 1023, 1966.



OLDING, L. B.; MUNGITA, R. A.; WIGZELL, H.: Mitogen-stimulated lymphoid cells from human newborns suppress the proliferation of maternal lymphocytes across a cell-impermeable membrane. J. Immunol. 119: 1109, 1977.

PATTISON, N. S.; McKAY, E. J.; LIGGINS, G. C. et al.: Anticardiolipin antibodies. Their presence as a marker for lupus anticoagulant in pregnancy. NZ. Med. J. 100: 61, 1987.

PERRY, H. M. & SCHROEDER, H. A.: Syndrome simulating collagen disease caused by hydralazine (apresoline). JAMA 154: 670-673, 1954.

PERRY, H. M.: Late toxicity to hydralazine resembling systemic lupus erythematosus or rheumatoid arthritis. Am. J. Med. 54: 58-72, 1973.

PETRI, M.; RHEINSCHMIDT, M.; WHITING-O'KEEFE, Q.; HELLMANN, D.; CORASH, L.: The frequency of lupus anticoagulant in SLE. A study of sixty consecutive patients by activated partial thromboplastin time, Russel viper venom time, and anticardiolipin antibody level. Ann. Intern. Med. 106: 524-531, 1987.

PETRI, M.; HOWARD, D.; REPKE, J.: Frequency of lupus flare in pregnancy. The Hopkins Lupus Pregnancy Center Experience. Arthr. Rheum. 34: (12)-1538-1545, 1991.

- PISTINER, M.; WALLACE, D. J.; NESSIM, S.; METZGER, A. L.;  
 KLINENBERG, J. R.: Lupus erythematosus in the 1980s: A survey  
 of 570 patients. Semin. Arthr. Rheum. 21 ( 1 ): 55-64, 1991.
- PTAK, W.; SKOWRON-CENDRZAK, A.: Fetal suppression cells. Their  
 influence on the cell-mediated immune responses.  
Transplantation24: 45, 1977.
- QUAGLIATO, E. M. A. B.: Forma epiléptica da Cisticercose  
 encefálica. Tese de doutoramento apresentada à Faculdade de  
 Ciências Médicas da Unicamp, 1987.
- QUEBBMAN, J. F.; HAMAZAKI, Y. , JIJON, A. et al.: Placental  
 eluated IgG and humoral mixed lymphocyte culture blocking  
 activity in women with recurrent abortion prior to, during,  
 and following succesful pregnancy. Am. J. Reprod. Immunol. 5:  
 98, 1984.
- QUISMORIO, F. P.: Other serologic abnormalities in SLE.  
 IN:"Dubois' Lupus Erythematosus" ( D.J. Wallace and E.L.  
 Dubois, Eds. ) 3rd. ed., Lea & Febiger, Philadelphia,1987.
- RANSEY-GOLDMAN, R.: Pregnancy in systemic lupus erithematosus  
Rheum. Dis. Clin. North Am. , 14: 169 , 1988.
- REICHLIN, M.; HARLEY, J. B. & LOCKSHIN, M. D.: Serologic studies  
 of monozygotic twins with systemic lupus  
 erythematosus.Arthritis Rheum. 35 (4) 457-64, 1992.

- RIHNER, M. & McGRATH Jr. , H.: Fluorescent light photosensitivity in patients with systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum. 35 (8): 949-952 , 1992.
- ROCKLIN, R. E.; KITMILLER, J. L. , CARPENTER, C. B.: Absence of an immunological blocking factor from the serum of women with chronic abortions. N. Engl. J. Med. 295: 1209, 1976
- ROSCOE, T. S.: Fundamental Research Statistics for the behavioral Sciences,segunda edição.Holt,Rinehart & Winston Inc.,New York, 268, 1975.
- ROTHFIELD, N. F.: Systemic Lupus Erythematosus: clinical and laboratorial aspects. IN: Arthritis and allied conditions (Ed. ) McCARTY, D. J. pg 691-714. Philadelphia Lea and Febiger 11th. edition, 1989.
- ROUBINIAN, J.; TALAL, N. et als.: Sex hormone modulation of autoimmunity in NZB/NZW mice. Arthritis Rheum. 22: 1170, 1979.
- SAMMARITANO, L. R.; GHARAVI, A. E.; LOCKSHIN, M. D.: Antiphospholipid Antibody Syndrome: Immunologic and Clinical Aspects. Semin. Arthr. Rheum. 20 ( 2 ): 81-96, 1990.
- SHEINBERG, M. A.; CATHCART, E. S.: B cell and T cell lymphopenia in systemic lupus erithematosus. Immunol. , 12 : 309. 1974.
- SCHUR, P. H.: Genetics of complement deficiency associated with lupus-like syndromes. Arthr. Rheum. 21: 153, 1978.

SMITH, R. N.; POWELL, A. E.: The adoptive transfer of pregnancy induced unresponsiveness to male skin grafts by thymus dependent spleen cells. J. Exp. Med. 146: 899, 1979.

SOLINGER, A. M.: Drug-related lupus: clinical and etiologic considerations. Rheum. Dis. Clin. North Am. 14(1): 187-202, 1988.

STEINBERG, A. D.; MELEZ, K. A.; ROUECHE, E. S.: Approach to the study of the role of sex hormones in auto-immunity. Arthritis Rheum. 22: 1170 , 1979.

STEINBERG, A. D. & KLINMAN, D. M.: Pathogenesis of lupus erythematosus Rheum. Dis. Clin. North Am. 14: 1, 25-41, 1988.

SUNDERLAND, C. A.; NAIEM, M.; MASON, D. Y. et al: The expression of major compatibility antigens by the human chorionic villi. J. Reprod. Immunol. 3: 323, 1981.

TAN, E. M.: Systemic Lupus Erythematosus: Immunologic aspects. In: Arthritis and allied conditions (Ed) Mc Carty, D. J. pg 1049-1054 Philadelphia: Lea and Febiger. 1985.

TAN, E. M.; COHEN, A. S.; FRIES, J. F.; MASI, A. T.; McSHANE, D.; ROTHFIELD, N. F; SCHALLER, J.; TALAL, N.; WINCHESTER, R.: The 1982 revised criteria for the classification of SLE. Arthr. Rheum. , 25: 1271, 1982.

- TALAL, N.: Sex hormones and the immune response in SLE. Rheum. Clin. Dis. 8: 23 , 1982.
- TARKOWSKI, A.; WESTBERG, G.: Rheumatoid factor isotypes and renal disease in systemic lupus erythematosus. Scand. J. Rheumatol. 16: 309-12, 1987.
- TOZMAN, E. C. S.; UROWITZ, M. D.; GLADMAN, D. D.: Systemic lupus erythematosus and pregnancy. J. Rheumatol. 7: 624, 1980.
- TRUDINGER, B. J.; GILES, W. B.; COOK, C. M.: Flow velocity wave forms in the maternal uteroplacental and fetal umbelical placental circulation. Am. J. Obstet. Gynecol. 152: 155, 1985.
- TRUDINGER, B. J.; STEWARD, G. J.; COOK C. et al.: Monitoring lupus anticoagulant-positive pregnancies with umbelical artery flow velocity wave forms. Obstet. Gynecol. 72: 215, 1988.
- VANSANT, J.; WOOSLEY, R. L. JOHN, J. T.; SERGENT. J. S.: Normal distribution of acetylation phenotypes in systemic lupus erythematosus. Arthr. Rheum. 21 : 192, 1978.
- VARNER, M. W.; MEEHAN, R. T.; SYROP, C. H.; STROTTMANN, M. P.; GOPLERUD, C. P. Pregnancy in patients with systemic lupus erythematosus. Am. J. Obstet. Gynecol. 145: 1025-1037, 1983.

WINFIELD, J. B.; KOFLER, K.; KUNKEL, H. G.: Specific concentration of polynucleotide immunocomplexes in the cryoprecipitates of patients with systemic lupus erythematosus. J. Clin. Investi. , 56: 563 , 1975.

WONG, K. L.; CHAN, F. Y.; LEE, C. P.: Outcome of pregnancy in patients with systemic lupus erythematosus. A prospective study. Arch. Intern. Med. 151: 269-273, 1991.

TOSHIKI, T.; MELLOERS, R. C.; STRAND, M. et al.: The viral envelope glycoprotein of murine leukemia virus and the pathogenesis of immune-complex A glomerulonephritis of New Zeland mice. J. Exp. Med. 140: 1011, 1974.

ZULMAN, J. I.; TALAL, N.; HOFFMAN, G. S. et al.: Problems associated with the management of pregnancies in patients with lupus erythematosus. J. Rheumatol. 7: 37, 1980.

ZURIER, R. B.; ARGYROS, T. G.; URMAN, J. D. et al.: Systemic lupus erythematosus: Management during pregnancy. Obstet. Gynecol. 51: 178, 1978.

ZVAIFLER, N. J. & WOODS JR, V. L.: Etiology and pathogenesis of systemic lupus erythematosus. In: KELLEY, W. N.; HARRIS, E. D.; RUDDY, S. & SLEDGE, C. B. Textbook of Rheumatology. Philadelphia, W. B. Saunders Co. v. 2, 1042-1070, 1985.