



LUPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO E GRAVIDEZ

SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS AND PREGNANCY

Fernanda Garanhani de Castro SURITA¹

José Guilherme CECATTI¹

Mary Angela PARPINELLI¹

Eliana AMARAL¹

João Luiz PINTO e SILVA¹

RESUMO

O lúpus eritematoso sistêmico é uma doença auto-imune de etiologia desconhecida que acomete preferencialmente mulheres em idade reprodutiva. Assim, sua presença no ciclo grávido-puerperal é relativamente freqüente e tem aumentado nas últimas décadas. Existe o risco da gravidez sobre a doença, principalmente por conta das alterações hormonais nessa fase da vida da mulher, propiciando reativação da doença; porém, sem dúvida são maiores os riscos da doença sobre a gravidez, neste caso por conta de maus resultados perinatais e maior ocorrência de complicações maternas como a pré-eclâmpsia. O tratamento da doença na gestação deve levar em conta tanto o risco do uso da medicação imunossupressora, como o risco da atividade da doença. O seguimento desses casos deve ser multidisciplinar para alcançar os melhores resultados maternos e perinatais.

Termos de indexação: lúpus eritematoso sistêmico, complicações na gravidez, gestação de alto risco, assistência perinatal.

¹ Departamento de Tocoginecologia, Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas. Caixa Postal 6030, 13081-970, Campinas, SP, Brasil. Correspondência para/Correspondence to: F.G.C. SURITA. E-mail: surita@unicamp.br

ABSTRACT

The systemic lupus erythematosus is an autoimmune disease of unknown etiology, that occurs preferably among women in reproductive age. Therefore, its occurrence during pregnancy, childbirth and postpartum period is relatively frequent and has increased in the last decades. Pregnancy is a potential risk for the disease, mainly due to the hormonal changes during this phase of the woman's life, favoring the reactivation of the disease. However, the risks of the disease over pregnancy are undoubtedly higher, including traumatic perinatal outcomes and a higher occurrence of maternal complications, for instance, preeclampsia. The treatment of the disease during pregnancy must take both risks into account: the risk involved in the use of immunosuppressive medication, as much as the risk posed by the disease's activity. In order to obtain better maternal and perinatal outcomes, the assistance and follow-up of such cases should involve a multidisciplinary group of health professionals.

Index terms: *lupus erythematosus, systemic, pregnancy complications, maternal outcome, perinatal care.*

INTRODUÇÃO

As doenças do tecido conjuntivo dividem-se em dois grandes grupos: o primeiro, composto pelas doenças reumáticas ou por deposição de imunocomplexos, entre as quais estão o lupus eritematoso sistêmico, artrite reumatóide, dermatopolimiosites, esclerodermia, doença mista do tecido conjuntivo e vasculites sistêmicas; e o segundo, composto pelas doenças do metabolismo do colágeno, como as síndromes de Marfan e Ehlers-Danlos.

Entre as doenças reumáticas, o lupus eritematoso sistêmico (LES) é a que mais preocupa os clínicos e obstetras, não só pela sua frequência, como pela faixa etária em que ocorre, pelos resultados gestacionais e pela associação com a síndrome antifosfolípide que pode piorar ainda mais esses resultados.

LES é uma doença da etiologia desconhecida e manifestações polimórficas, podendo acometer os mais diversos órgãos e sistemas. Acomete preferencialmente mulheres na proporção de 3:1 em crianças, chegando a 10 a 15:1 na idade reprodutiva¹. Com o aperfeiçoamento do diagnóstico, a incidência

da doença chega a 1:1000 na população geral. O avanço na terapêutica e o melhor controle da atividade da doença levaram à melhoria na qualidade de vida dessas mulheres e conseqüente aumento no número de gestações².

DIAGNÓSTICO DO LES

O diagnóstico do LES baseia-se classicamente em critérios da Associação Americana de Reumatologia (ARA), de 1982, revisado em 1997 (Quadro 1), no sentido de que a presença de um ou mais testes laboratoriais alterados solidificam esse diagnóstico. O diagnóstico deve ser inicialmente clínico, com sintomas inespecíficos como febre, fadiga, perda de peso e anemia, fotossensibilidade, artralgia, fenômeno de Raynaud, sendo necessários quatro critérios presentes para o diagnóstico de certeza da doença. Entretanto, por se tratar de doença evolutiva, as pacientes com menos de quatro critérios e com forte suspeita clínica devem ser acompanhadas com atenção e com o diagnóstico de "Lupus provável", se presentes 3 critérios e "Lupus Possível" quando presentes 2 dos critérios diagnósticos⁴.

Quadro 1. Critérios diagnósticos para LES – ARA, 1997³.

-
1. Eritema malar
 2. Lupus discóide
 3. Fotossensibilidade
 4. Úlceras orais
 5. Artrite
 6. Serosite (pleurite ou pericardite)
 7. Nefropatia (proteinúria persistente maior que 0,5g/dia e/ou hematúria glomerular)
 8. Distúrbios neurológicos (convulsão ou psicose)
 9. Distúrbios hematológicos (anemia hemolítica, leucopenia, plaquetopenia)
 10. Distúrbio Imunológico anticorpos anti-DNA, ou anti-Sm*, anticorpos anticardiolipina IgG ou IgM, anticoagulante lúpico)
 11. Anticorpo antinuclear (FAN)
-

(*)Anti-Sm = anticorpo anti-Smith.

LES E GRAVIDEZ

O prognóstico da gestação, tanto para a mãe como para o produto conceptual, depende do controle da doença no período pré-concepcional. A mulher deve ser orientada a estar com doença fora de atividade por pelo menos seis meses antes de engravidar e que, durante a gravidez, deve ser acompanhada em um pré-natal de alto risco⁵.

Os principais fatores que devem preocupar os clínicos e obstetras no seguimento de gestantes lúpicas são: ocorrência de gestação em mulher com doença ativa, reativação da doença na gestação, comprometimento renal, comprometimento cardio-pulmonar (principalmente hipertensão pulmonar), ocorrência de pré-eclâmpsia, maus resultados gestacionais e lupus neonatal.

Pelo fato da doença em atividade ser um fator de risco no ciclo gestacional, maior ainda é o risco para as mulheres e para o feto quando a doença é diagnosticada apenas durante a gestação, isso porque a doença certamente estará em atividade, a terapêutica imunossupressora não estará sendo utilizada e os cuidados com a vigilância da vitalidade fetal não estarão sendo realizados. De fato, algumas primeiras manifestações de lupus na gestação podem

ocorrer de forma aguda e grave, com acometimento cardíaco, pulmonar, renal e hematológico. Se não existe um diagnóstico de certeza para um fator causal desencadeador dessas manifestações e principalmente quando se associam sinais de derrame em serosas, o lupus deve ser investigado, porque existe inclusive o risco de morte materna.

Além disso, a gestação pode ser a primeira oportunidade de acompanhamento médico regular para muitas mulheres, com realização de exames laboratoriais de rotina e pode ser também a primeira oportunidade dessa mulher referir queixas vagas que podem fazer parte do diagnóstico do lupus, como fraqueza, emagrecimento, artralgia, alterações cutâneas, entre outras. Com relação aos exames de rotina no pré-natal, muitas vezes um VDRL falso positivo, uma hematúria dismórfica ou alterações hematológicas podem ser detectadas por um obstetra que esteja atento à possibilidade do diagnóstico de uma doença como o lupus durante a gestação.

Nos serviços de referência, geralmente as mulheres são encaminhadas logo no início da gestação e já com o diagnóstico da condição patológica. Porém, muitas gestantes com sintomas inespecíficos, muitas vezes atribuíveis a sintomas fisiológicos da gravidez como cansaço, perda de peso, anemia e fotossensibilidade, deveriam ser investigadas quanto à presença de critérios diagnósticos para o LES.

Os sinais e sintomas clínicos que podem estar presentes para que se pense na hipótese de uma doença do tecido conjuntivo são muito variados. Entretanto, se não se pensar na possibilidade da ocorrência da condição, muitos diagnósticos deixarão de ser feitos. No Quadro 2 encontram-se as principais manifestações clínicas que podem ocorrer no LES e sua porcentagem de prevalência.

Gestantes com pré-eclâmpsia precoce, nefropatia com primeira manifestação na gestação, hematúria dismórfica, alterações hematológicas sem diagnóstico, hipertensão arterial prévia sem diagnóstico etiológico em mulheres jovens, restrição de crescimento intrauterino grave sem causa definida, óbito fetal, antecedente de perdas gestacionais

e síndrome antifosfolípide devem ser investigadas para o diagnóstico de LES, porque a probabilidade de sua ocorrência é maior associada a essas condições.

REATIVAÇÃO DO LES NA GESTAÇÃO

No passado, em torno de 50% das gestantes lúpicas apresentavam exacerbação da doença no ciclo grávido-puerperal, podendo o evento ocorrer indistintamente em qualquer fase da gestação ou no puerpério. Entretanto, nos últimos 30 anos a frequência de ativação durante a gestação tem progressivamente diminuído, tornando-se similar à ocorrência fora da gestação⁷. Existem controvérsias quanto a esse fato, mas os estudos mais controlados mostram claramente essa tendência para melhora. Dentre os fatores que contribuem para isso, podem-se citar: melhor controle clínico pré-gestacional, orientação quanto ao planejamento familiar, aguardando-se período de doença em remissão para que se programe a gestação e seguimento clínico mais próximo das mulheres com desejo de gestação. Porém, quando há necessidade de fertilização *in vitro*, envolvendo manipulação hormonal, há aumento do risco de ativação do LES na gestação⁸.

Na presença de acometimento renal, o prognóstico materno e fetal é pior: há maior dificuldade de engravidar quando a função renal já está alterada; há maior risco de reativação da doença, com manifestações renais ou de outros órgãos, há maior risco de perda fetal (mais de 50%) e maior risco de pré-eclâmpsia⁹. Em presença de nefropatia lúpica, as complicações maternas e fetais podem variar de 7% a 33% nas pacientes em remissão da doença e de 61% a 67% nas mulheres com atividade durante o período da concepção¹⁰. Mulheres com hipertensão e hiperuricemia pré-existent têm risco ainda maior.

O diagnóstico de atividade do LES pode ser controverso, por isso existem índices que tentam padronizar esses critérios para possíveis randomizações posteriores, como é o caso do *Disease Active Index for Lupus Patients* (SLEDAI), *British Isles Lupus Assessment Group* (BILAG), *Systemic Lupus Activity Measure* (SLAM) e *National Institutes of Health System* (NIH). Entretanto, nenhum desses índices contempla especificamente o diagnóstico da atividade da doença durante a gestação, fato que deve ser considerado e que, apesar de não impedir a aplicação dos critérios na gestação, deve ser feito com o cuidado de não atribuir alterações causadas por associação com pré-eclâmpsia como atividade da doença.

Quadro 2. Manifestações clínicas do LES⁶.

Órgão/Sistema	Manifestação Clínica	%
Sistêmico	Fadiga, febre, perda de peso	95
Musculo-esquelético	Artralgia, mialgia, miopatia	95
Hematológico	Anemia, hemólise, leucopenia, plaquetopenia, anticoagulante lúpico +	85
Cutâneo	Rash malar, fotossensibilidade, úlcera oral, alopecia	80
Neurológico	Síndromes orgânicas, psicose, convulsão	60
Cardiopulmonar	Pleurite, pericardite	60
Renal	Proteinúria, hematúria	60
Gastrointestinal	Anorexia, náusea, ascite, vasculite	45
Trombose	Arterial, venosa	15
Ocular	Conjuntivite	15
Antecedente de perda fetal	Abortamento de repetição, pré-eclâmpsia precoce, natimorto	30

OCORRÊNCIA DE PRÉ-ECLÂMPSIA

A pré-eclâmpsia ocorre em aproximadamente 13% das gestantes lúpicas, sendo freqüentemente confundida com nefrite lúpica⁷. A pré-eclâmpsia é mais comum em pacientes com síndrome antifosfolípide e nas mulheres com história prévia de hipertensão arterial, diabetes, nefropatia e pré-eclâmpsia. Alguns exames laboratoriais podem ajudar no estabelecimento do diagnóstico diferencial^{11,12}:

- Proteinúria e sedimento urinário alterado, com presença de dismorfismo eritrocitário e cilindros celulares, ocorrem na nefrite lúpica, enquanto que a pré-eclâmpsia apresenta proteinúria isolada;

- Hipocomplementemia e aumento dos títulos do anticorpo anti-DNA estão presentes na nefrite lúpica e não na pré-eclâmpsia;

- Plaquetopenia, aumento das enzimas hepáticas e do ácido úrico são mais comuns associados com a pré-eclâmpsia.

LES E MAUS RESULTADOS GESTACIONAIS

O resultado da gestação em mulheres com LES é sempre pior do que o de mulheres sem a doença, seja pela ocorrência de abortamento espontâneo, óbito fetal, óbito neonatal, prematuridade e baixo peso ao nascimento¹³.

A freqüência de abortamento espontâneo gira em torno de 20% a 30% das gestações, entretanto as perdas gestacionais de um modo geral podem chegar até 50%, sendo que os riscos são maiores para as mulheres com hipertensão, nefrite lúpica, hipocomplementemia, altos títulos de anticorpo anti-DNA e síndrome antifosfolípide associada^{7,14}. Os anticorpos antifosfolípidos estão presentes em aproximadamente um terço das mulheres com LES, por isso essas mulheres devem sempre ser avaliadas quanto à presença desses anticorpos (anticorpo anticardiolipina e anticoagulante lúpico) pois, se presentes, a mulher deve ser tratada com baixas doses de aspirina e anticoagulação profilática durante

toda a gestação, diminuindo assim o risco de perda gestacional¹⁵.

LUPUS NEONATAL

Ocorre por transferência passiva de anticorpos maternos em 5% dos filhos de mulheres lúpicas. Uma vez que a mulher já tenha tido um filho acometido, o risco de acometimento numa próxima gestação é de aproximadamente 15% a 20%^{16,17}.

Os auto anticorpos causadores dessa complicação neonatal são os anticorpos anti-Ro e anti-La¹⁸. Assim, todas as gestantes devem ser avaliadas também quanto à presença desses anticorpos específicos durante a gestação. As mulheres com positividade para algum desses anticorpos deverão ser submetidas à ecocardiografia fetal a partir da 24ª semana de gestação para diagnóstico de alterações da condução (bloqueio átrio-ventricular) que constituem a complicação mais grave do lupus neonatal. Outras complicações são as alterações cutâneas, plaquetopenia e outras alterações hematológicas.

TRATAMENTO DO LES NA GESTAÇÃO

O tratamento do LES deve ser o mesmo durante a gestação ou fora dela, entretanto algumas drogas devem ser evitadas, utilizando-se apenas o estritamente necessário. Deve-se ter em mente que, pior do que as drogas utilizadas no tratamento do LES é a ativação da doença durante a gestação. Assim, o objetivo é manter a gestante sem atividade da doença e tirar de atividade aquelas que iniciaram a gestação descompensadas, tentando utilizar as drogas imunossupressoras menos tóxicas para o feto.

Os glicocorticóides têm sido usados com segurança. Existem trabalhos relacionando o uso dessas drogas com fenda palatina, restrição do crescimento intra-uterino (RCIU), insuficiência adrenal nos fetos expostos a doses altas e principalmente no primeiro trimestre¹⁹. Entretanto, é o imunossupressor

mais seguro a ser utilizado na gestação. A prednisona tem sido o corticóide de escolha por sua fácil administração (dose única diária e uso oral), além de sua eficácia. A dose de 1 a 2mg/kg/dia é a dose imunossupressora clássica, lembrando-se porém que, com o ganho de peso durante a gestação, essa dose deve ser corrigida quando necessário. Os glicocorticóides podem ser utilizados com segurança na gestação na forma de pulsoterapia intravenosa quando houver indicação clínica. É uma droga classe B com relação ao risco na gestação, segundo a classificação do FDA²⁰.

Discute-se o uso de dose de manutenção na gestação, e essa discussão varia amplamente desde a retirada de pequenas doses, até o uso de doses baixas "profiláticas". No serviço de pré-natal especializado da Unicamp, toda gestante lúpica que engravida sem uso de medicação é orientada a utilizar prednisona em baixas doses (10mg/dia), mesmo que permaneça sem atividade da doença por toda a gestação.

A azatioprina, apesar de estar associada com RCIU e prematuridade, pode ser também utilizada durante a gestação, conforme haja indicação clínica (geralmente usada para casos de resistência aos corticosteróides). Mais de 60% da droga encontrada na circulação fetal está na forma do seu metabólito inativo. Gestantes transplantadas fazem uso de altas doses de azatioprina e não são descritas complicações fetais nessa população pelo uso da medicação²¹. É uma droga classe D com relação ao risco na gestação, segundo a classificação do *Food and Drug Administration* (FDA)²⁰.

A ciclofosfamida, quando utilizada em estudos animais, é considerada droga teratogênica. Os resultados de sua utilização em humanos ainda não são bem claros. Existe descrição de RCIU, fechamento precoce das suturas cranianas, blefarofimose e ocorrência de carcinoma após a exposição fetal a essa droga. Assim, a ciclofosfamida deverá ser utilizada na gestação apenas em condições especiais, quando não houver outra alternativa, e os riscos e benefícios de sua utilização devem ser discutidos com a gestante e seu parceiro

e uma autorização por escrito deve ser obtida. O uso da ciclofosfamida está indicado nos casos de ativação do LES com envolvimento renal de difícil controle. Seu uso em pulsoterapia deve ser evitado na gestação e o uso por via oral diminui os riscos do tratamento. Toda mulher com indicação de uso dessa droga deveria estar utilizando método anticoncepcional seguro e estar informada sobre os riscos de uma gestação nessa fase²¹. É uma droga classe D com relação ao risco na gestação, segundo a classificação do FDA²⁰.

A cloroquina, um antimalárico e não um imunossupressor, é freqüentemente utilizada em mulheres lúpicas com acometimento cutâneo e articular. Existem controvérsias quanto à utilização dessa droga na gestação, mostrando ser segura, porém não associada ao tratamento de órgãos vitais²².

O micofenolato é outro imunossupressor que tem sido usado recentemente, tanto em LES como para transplantados. Existem poucos relatos de sua associação com a gestação, porém as gestantes que utilizaram não apresentaram intercorrências. Estudos experimentais recentes apontam que talvez possa ser um imunossupressor seguro durante a gestação. É uma droga classe C com relação ao risco na gestação, segundo a classificação do FDA²³.

SEGUIMENTO PRÉ-NATAL DAS GESTANTES COM LES

O seguimento pré-natal nas portadoras de LES deve ser rígido, com consultas a cada 2 ou 3 semanas, a depender do controle da doença no início da gestação. A partir da viabilidade fetal, ou seja, a partir das 26 semanas, as consultas devem ser semanais ou no máximo a cada duas semanas, a depender do controle da vitalidade fetal.

Com relação aos exames laboratoriais, além da rotina pré-natal, devem ser avaliadas quanto à presença de alterações hematológicas, função renal, consumo de complemento, presença de hematúria dismórfica, dosagem dos auto anticorpos FAN,

anti-DNA, anti-Ro, anti-La, além de anticoagulante lúpico e anticorpo anticardiolipina. Esses exames devem ser colhidos na primeira consulta pré-natal e repetidos caso haja suspeita clínica de ativação da doença, ou então no início do terceiro trimestre, mesmo que a gestante esteja bem.

O seguimento da vitalidade fetal nessas gestantes poderia ser um capítulo à parte. Em linhas gerais, deve-se ter uma ultra-sonografia precoce (para poder diagnosticar RCIU simétrico no decorrer do pré-natal), dopplerfluxometria das artérias uterinas, dopplerfluxometria fetal a partir da 26ª semana, cardiocotografia fetal a partir da 28ª semana, e ultra-sonografia obstétrica a cada 4 semanas para avaliação de crescimento fetal e alterações do líquido amniótico.

Na necessidade de interrupção prematura da gestação, deve-se lembrar que a prednisona não ultrapassa a placenta e que deve ser estimulada a maturação fetal com betametasona, como classicamente realizado. Por se tratar de gestação de risco, as gestantes devem ser encaminhadas para interrupção eletiva da gestação com, no máximo, 40 semanas, sem isso significar que deva ser realizada cesárea eletiva, pois se essa gestação chegou a essa idade gestacional, as condições materno-fetais devem ser boas o suficiente para o parto ocorrer conforme indicação obstétrica.

ESQUEMA DE SEGUIMENTO PRÉ-NATAL NAS GESTANTES LÚPICAS

Na primeira consulta deve ser pedido o perfil obstétrico de rotina, fator anti-núcleo, anticorpos anti-DNA, anti-Ro, anti-La, anticardiolipina, anticoagulante lúpico, creatinina sérica, proteinúria de 24 horas, *clearance* de creatinina, dosagem de complemento (C3, C4, CH50), coagulograma, ultra-sonografia obstétrica, e dopplerfluxometria das artérias uterinas. Os retornos devem ser agendados a cada 2 ou 3 semanas. Entre 20 e 24 semanas deve ser realizada ultra-sonografia morfológica e

ecocardiografia fetal (indispensável para as gestantes com presença dos anticorpos anti-Ro e anti-La).

A partir da 26ª semana deve ser realizada dopplerfluxometria fetal e o exame deverá ser repetido a cada 2 a 3 semanas se for normal, ou semanal caso haja alteração. Após 28 semanas, a gestante deverá ser orientada a iniciar controle diário da movimentação fetal, monitorização fetal com repetição semanal se o resultado do exame for normal e repetição dos exames realizados na primeira consulta. A partir dessa data os retornos deverão ser a cada 2 semanas, se a vitalidade fetal estiver preservada.

Após 30 semanas de gestação deverá ser realizada ultra-sonografia seriada a cada 4 semanas no máximo para avaliação do peso fetal e quantidade de líquido amniótico. A partir dessa idade gestacional os retornos deverão ser a cada 1 ou 2 semanas, a depender da vitalidade fetal. Os retornos passarão a ser semanais em qualquer circunstância a partir das 36 semanas de gestação. Deverá ser indicada interrupção eletiva da gestação às 40 semanas.

CONCLUSÃO

O pré-natal de uma mulher lúpica deve ter um acompanhamento multidisciplinar e todas as situações de uso ou suspensão de medicação devem ser discutidas em conjunto. Os clínicos estão, sem dúvida, muito mais acostumados a manusear essas pacientes, mas no ciclo gestacional eles geralmente são muito receosos quanto ao uso das medicações. Entretanto, os efeitos colaterais das drogas rotineiramente utilizadas (com exceção da ciclofosfamida) são muito menos deletérios para a gravidez do que a doença em atividade. Além disso, um clínico que trata de uma mulher lúpica tem várias preocupações que seu obstetra não tem, como sobre a perda da massa óssea pelo uso da prednisona, melhora das reações cutâneas com o uso da cloroquina, enquanto que o obstetra está preocupado em conseguir um bom resultado gestacional e

minimizar as complicações durante a gestação, prescrevendo a prednisona, mesmo com doença fora de atividade.

Com certeza o cuidado médico por parte de todos os profissionais envolvidos com essa situação é que poderá interferir com o prognóstico da gestação em uma mulher lúpica, cuidados esses que vão desde o período pré-concepcional, o término da gestação e todo o período puerperal, para que a mulher e recém-nascido apresentem o melhor resultado possível.

REFERÊNCIAS

1. Lahita RG. The role of sex hormones in systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Rheumatol* 1999; 11(5):352-6.
2. Carmona F, Font J, Cervera R, Munóz F, Cararach V, Balash J. Obstetrical outcome of pregnancy in patients with systemic Lupus Erythematosus. A study of 60 cases. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1999; 83:137-42.
3. Hochberg M. Updating the American College of Rheumatology Revised Criteria for the Classification of Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheum* 1997; 40(9):1725.
4. 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.
5. Mintz G, Niz J, Gutierrez G, *et al.* Prospective study of pregnancy in systemic lupus erythematosus. Results of a multidisciplinary approach. *J Rheumatol* 1986; 13:4.
6. Cunningham FG, Gant NF, Leveno KJ, Gelstap LC, Hauth JC, Wenstom KD. Connective-tissue disorders. *In: Williams Obstetrics*. 21th ed. New York: MacGraw-Hill; 2001.
7. Lockshin, MD. Pregnancy does not cause SLE to worsen. *Arthritis Rheum* 1989; 32:665.
8. Guballa N, Sammaritano L, Schwartzman S, *et al.* Ovulation induction and in vitro fertilization in systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome. *Arthritis Rheum* 2000; 43:550.
9. Julkunen H, Kaaja R, Palosuo T, Gronhagen-Riska C, Teramo K. Pregnancy in lupus nephropathy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1993; 72:258.
10. Bobrie G, Liote F, Houillier P, *et al.* Pregnancy in lupus nephritis and related disorders. *Am J Kidney Dis* 1987; 9:339.
11. Buyon JP, Tamerius J, Ordorica S, *et al.* Activation of the alternative complement pathway accompanies disease flares in systemic lupus erythematosus during pregnancy. *Arthritis Rheum* 1992; 35:55.
12. Repke JT. Hypertensive disorders of pregnancy. Differentiating preeclampsia from active systemic lupus erythematosus. *J Reprod Med* 1998; 43:350.
13. Petri M, Albritton J. Fetal outcome of lupus pregnancy: a retrospective case-control study of the Hopkins lupus cohort. *J Rheumatol* 1993; 20:650.
14. Bermas BL, Shur, PH. Clinical manifestation and diagnosis of the antiphospholipid antibody syndrome. Wellesley, MA: UpToDate®; ©2003 [cited 2004 Jun 16]. Available from: <http://www.uptodate.com>
15. Kutteh WH, Rote NS, Silver R. Antiphospholipid antibodies and reproduction: the antiphospholipid antibody syndrome. *Am J Reprod Immunol* 1999; 41(2):133-52.
16. Brucato A, Franceschini F, Buyon JP. Neonatal lupus: long-term outcomes of mothers and children and recurrence rate. *Clin Exp Rheumatol* 1997; 15:467.
17. Buyon JP, Hiebert R, Copel J, Craft J, Friedman D, Katholi M, *et al.* Autoimmune-associated congenital heart block: demographics, mortality, morbidity and recurrence rates obtained from a national neonatal lupus registry. *J Am Coll Cardiol* 1995; 31(7):1658-66.
18. Salomonsson S, Dorner T, Theander E, Bremme K, Larsson P, Wahren-Herlenius A. Serologic

- marker for fetal risk of congenital heart block. *AU MSO. Arthritis Rheum* 2002; 46(5):1233-41.
19. Carmichael SL, Shaw GM. Maternal corticosteroid use and risk of selected congenital anomalies. *AU. Am J Med Genet* 1999; 86(3):242-4.
20. Bonnie L, Bermas MD. Use of immunosuppressive drugs in pregnancy. Wellesley, MA: UpToDate®; ©2003 [cited 2004 Jun 16]. Available from: <http://www.uptodate.com>
21. Armenti VT, Ahlswede KM, Ahlswede BA, Jarrell BE, Moritz MJ, Burke JF. National transplantation Pregnancy Registry-outcomes of 154 pregnancies in cyclosporine-treated female kidney transplant recipients. *Transplantation* 1994; 57(4):502-6.
22. Khamashta MA, Buchanan NM, Hughes GR. The use of hydroxychloroquine in lupus pregnancy: the British experience. *Lupus* 1996; 5 Suppl 1:S65-6.
23. Seo P, Stone JH. Mycophenolate in the treatment of rheumatic diseases. Wellesley, MA: UpToDate®; ©2003 [cited 2004 Jun 16]. Available from: <http://www.uptodate.com>
- Recebido para publicação em 14 de novembro de 2003 e aceito em 25 de maio de 2004.

