



FACULDADE DE  
**MEDICINA**  
LISBOA

# **TRABALHO FINAL**

## **MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA**

---

Clínica Universitária de Obstetrícia e Ginecologia

### **Gravidez e LES: Principais riscos e complicações maternas e perinatais**

Ana Cristina Rocha Oliveira

---

**Julho'2017**



FACULDADE DE  
**MEDICINA**  
LISBOA

# **TRABALHO FINAL**

## **MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA**

---

Clínica Universitária de Obstetrícia e Ginecologia

### **Gravidez e LES: Principais riscos e complicações maternas e perinatais**

Ana Cristina Rocha Oliveira

**Orientado por:**

Dra Luísa Pinto

---

**Julho'2017**

## **Resumo**

O lúpus eritematoso sistêmico é uma doença autoimune que afeta frequentemente mulheres em idade fértil. A gravidez, apesar de não contraindicada, é considerada de risco, pois há maior probabilidade de ocorrerem complicações como perda fetal, pré-eclâmpsia/eclâmpsia, ruptura prematura de membranas, parto pré-termo, restrição do crescimento fetal e mortalidade perinatal. Fatores como nefrite lúpica ativa, proteinúria, presença de anticorpos antifosfolípido, suspensão da hidroxicloroquina e elevada atividade da doença no período peri-concepcional, aumentam o risco de complicações. O aconselhamento pré-concepcional é fundamental para uma gestação com sucesso. Situações clínicas como a síndrome de anticorpos antifosfolípido, presença de anticorpos anti-Ro/anti-La e nefrite lúpica merecem uma vigilância particular devido ao maior risco de eventos adversos.

## **Abstract**

Systemic lupus erythematosus is an autoimmune disease, which often affects women in childbearing age. Pregnancy is not contra-indicated, but there is a higher risk of complications such fetal loss, preeclampsia/eclampsia, premature rupture of membranes, preterm delivery, fetal growth restriction and perinatal mortality. Factors including active lupic nephritis, the presence anti-phospholipid antibodies, discontinuation of hydroxychloroquine and activity of the disease during the periconceptual period, increase the risk of complications. Preconceptional counseling is crucial in order to obtain a successful pregnancy. Clinical situations like anti-phospholipid syndrome, the presence of anti-Ro/anti-La antibodies and lupic nephritis require a particular surveillance because of the higher risk of adverse effects.

**Palavras-chave:** lúpus eritematoso sistêmico, gravidez, lúpus neonatal, anticorpos antifosfolípido

**Key Words:** systemic lupus erythematosus, pregnancy, neonatal lupus, anti-phospholipid antibodies

O trabalho final exprime a opinião do autor e não da FML.

## **Índice**

Resumo .....	3
Índice .....	4
Acrónimos .....	5
Introdução .....	6
Lúpus Eritematoso Sistémico .....	7
LES e gravidez.....	9
Consequências do LES na gravidez .....	10
Complicações maternas e obstétricas .....	10
Complicações perinatais .....	13
Consequências da gravidez no LES .....	15
Situações que levam a desaconselhar a gravidez em mulheres com LES .....	17
Avaliação pré-concepcional .....	18
Vigilância da gravidez .....	23
Parto.....	24
Puerpério e amamentação .....	25
Lúpus Neonatal.....	26
Síndrome de anticorpos antifosfolípido.....	27
Conclusão .....	29
Agradecimentos .....	30
Bibliografia.....	31

## **Acrónimos**

**AAF** anticorpo antifosfolípido

**AAS** ácido acetilsalicílico

**AINE's** anti-inflamatórios não esteróides

**AIT** acidente isquémico transitório

**AL** anticoagulante lúpico

**ANA** anticorpo anti-nuclear

**AVC** acidente vascular cerebral

**BCC** bloqueio cardíaco completo

**E** eclâmpsia

**EAM** enfarte agudo miocárdio

**EULAR** European League Against Rheumatism

**HBPM** heparina de baixo peso molecular

**HCQ** hidroxicloroquina

**HTA** hipertensão arterial

**IgIV** imunoglobulina intra-venosa

**LES** lúpus eritematoso sistémico

**LN** lúpus neonatal

**NK** natural killer

**NL** nefrite lúpica

**PE** pré-eclâmpsia

**PPT** parto pré-termo

**RCF** restrição crescimento fetal

**RPM** rutura prematura de membrana

**SAAF** síndrome anticorpo anti-fosfolípido

**VE** ventrículo esquerdo

## **Introdução**

O lúpus eritematoso sistémico (LES) é uma doença autoimune, e como tal, o sistema imunitário produz anticorpos contra células do próprio, causando um estado inflamatório e consequente lesão dos tecidos.<sup>1</sup>

A etiologia não é conhecida, mas pensa-se que haja uma interação multifatorial (fatores genéticos, hormonais e ambientais). Alguns fatores ambientais como infeções, luz ultravioleta, stress, hormonas e fármacos já foram associados ao despoletar da doença.<sup>2</sup>

O LES é mais prevalente nas mulheres em idade fértil, entre os 16 e os 49 anos, embora possa ocorrer em qualquer idade e atingir também o sexo masculino.<sup>2</sup> Em Portugal, apresenta uma prevalência de 0,1% na população geral (0,2% no sexo feminino e 0,04% no sexo masculino).<sup>3</sup>

Uma vez que afeta mulheres em idade reprodutiva, é essencial perceber quais as implicações do LES na gravidez, assim como quais as consequências de uma gestação na história natural da doença.

Esta revisão bibliográfica tem como objetivos: descrever as possíveis complicações maternas e perinatais na mulher com LES desde a gravidez até ao puerpério; rever quais os principais fatores implicados num pior desfecho obstétrico e compreender o impacto de uma gestação na história natural da doença. Foca ainda situações particulares que ocorrem frequentemente associados ao LES, nomeadamente a SAAF e o LN.

## Lúpus Eritematoso Sistémico

O LES é uma doença autoimune que pode envolver um ou vários órgãos ou sistemas, podendo conseqüentemente manifestar-se por diversos sintomas, de gravidade variável. Clinicamente apresenta-se, na maioria dos doentes, por exacerbações intercaladas por períodos de remissão. O quadro 1 resume os vários sistemas afetados e as respectivas manifestações clínicas.<sup>4,5</sup>

**Quadro 1: Manifestações clínicas do LES (adaptado de Kasper et al.)<sup>6</sup>**

<b>Sintomas constitucionais</b>	Fadiga Febre Alteração do peso (perda de peso) Anorexia
<b>Manifestações musculoesqueléticas</b>	Artralgias/mialgias Poliartrite não erosiva Miopatia/miosite
<b>Manifestações cutâneas</b>	Fotossensibilidade Exantema malar Úlceras orais Alopécia Exantema discoide Vasculite
<b>Manifestações renais</b>	Nefrite lúpica Síndrome nefrótica Doença renal crónica
<b>Manifestações neurológicas</b>	Disfunção cognitiva Cefaleias Psicose
<b>Manifestações vasculares</b>	AIT, AVC, EAM
<b>Manifestações pulmonares</b>	Pleurite Doença pulmonar intersticial Hipertensão pulmonar
<b>Manifestações cardíacas</b>	Pericardite Endocardite de Libman-Sachs Doença arterial coronária
<b>Manifestações hematológicas</b>	Anemia Leucopénia Trombocitopénia Linfadenopatia Esplenomegália
<b>Manifestações gastrintestinais</b>	Náuseas e diarreia Aumento da AST e ALT
<b>Manifestações oculares</b>	Síndrome Sjogren Conjuntivite/episclerite Vasculite

## Critérios de Diagnóstico de LES

Em 1982, o *American College of Rheumatology* definiu um conjunto de critérios para estabelecer o diagnóstico de LES. Estes foram revistos em 1997 e, atualmente considera-se para diagnóstico a presença de 4 ou mais critérios (clínicos ou laboratoriais).<sup>7</sup>

**Quadro 2: Critérios de Diagnóstico de LES - adaptado dos critérios para o diagnóstico de LES da Associação Americana de Reumatologia (ARA)<sup>7</sup>**

<b>Critério</b>	<b>Definição</b>
<b>1. Rash malar</b>	
<b>2. Rash discóide</b>	
<b>3. Fotossensibilidade</b>	
<b>4. Úlceras orais</b>	Habitualmente indolores
<b>5. Artrite não erosiva</b>	
<b>6. Serosite</b>	1. Pleurite 2. Pericardite
<b>7. Alterações Renais</b>	1. Proteinúria persistente > 0,5g/dia OU 2. Cilindros celulares
<b>8. Alterações Neurológicas</b>	Convulsões Psicose
<b>9. Alterações Hematológicas</b>	1. Anemia hemolítica com reticulocitose 2. Leucopénia < 4000/mm <sup>3</sup> 3. Linfopénia < 1500/mm <sup>3</sup> 4. Trombocitopénia < 100000/mm <sup>3</sup>
<b>10. Alterações Imunológicas</b>	1. Anti-DNA positivo 2. Anti-Sm positivo 3. Anticorpos antifosfolípido positivos 4. VDRL falso-positivo
<b>11. ANA</b>	Positivo



## **LES e gravidez**

No passado, mulheres com LES eram aconselhadas a não engravidar. Com os avanços na terapêutica e o desenvolvimento dos cuidados de saúde materno-fetal, o prognóstico destas mulheres e dos seus filhos melhorou significativamente.<sup>8</sup>

Atualmente, com o maior conhecimento acerca da doença e com mais armas terapêuticas disponíveis, é possível obter bons resultados em grávidas com LES, sendo para tal necessário determinar o momento mais apropriado para a conceção e assegurar uma vigilância multidisciplinar adequada.<sup>9</sup>

Um estudo recente realizado nos EUA avaliou os desfechos maternos em 16,7 milhões de gestações entre 2000 e 2003, das quais 13 555 ocorreram em mulheres com LES. Verificou-se um aumento do risco da mortalidade materna em cerca de vinte vezes, estando esta relacionada com infeções oportunistas, sépsis, exacerbações da nefrite lúpica e insuficiência renal e constatou-se ainda um aumento da morbilidade obstétrica, que incluiu: PE, PPT e maior taxa de cesariana.<sup>10</sup>

Algumas gestações têm riscos específicos, nomeadamente em mulheres com doença renal, com síndrome de anticorpos antifosfolípido ou com anticorpos anti-SSA/Ro e anti-SSB/La positivos, necessitando de uma vigilância mais apertada e individualizada.<sup>7</sup>

## **Consequências do LES na gravidez**

Durante a gravidez, as células T desempenham um papel fundamental na modulação do sistema imunitário materno, uma vez que 50% dos antígenos do feto são de origem paterna.<sup>11,12</sup> De acordo com Du et al. existe uma comunicação permanente na interface mãe-feto na qual estão envolvidas células imunitárias e várias citocinas que têm como função manter a tolerância materna aos antígenos fetais. As principais células imunitárias envolvidas são os linfócitos T reguladores que apresentam à superfície o péptido HLA G expresso unicamente ao nível da placenta e que funciona como ligando para os recetores das células NK e macrófagos, impedindo a destruição das células fetais. No LES há uma diminuição dos linfócitos T reguladores, o que contribui para uma reação do sistema imunitário da mãe às células fetais, provocando a sua morte e consequentemente levando a perda fetal.

Por outro lado, no LES, a presença de imunoglobulinas IgG, IgA, IgM, de depósitos do complemento C3 e de anticorpos anti-DNA, provocam na placenta uma diminuição do número e tamanho das vilosidades coriônicas, levando a insuficiência placentária. A coexistência da síndrome de anticorpos antifosfolípidos compromete ainda mais a componente vascular, levando a depósitos de fibrina nos vasos placentários e consequente trombose das vilosidades, culminando também em insuficiência placentária.<sup>11</sup>

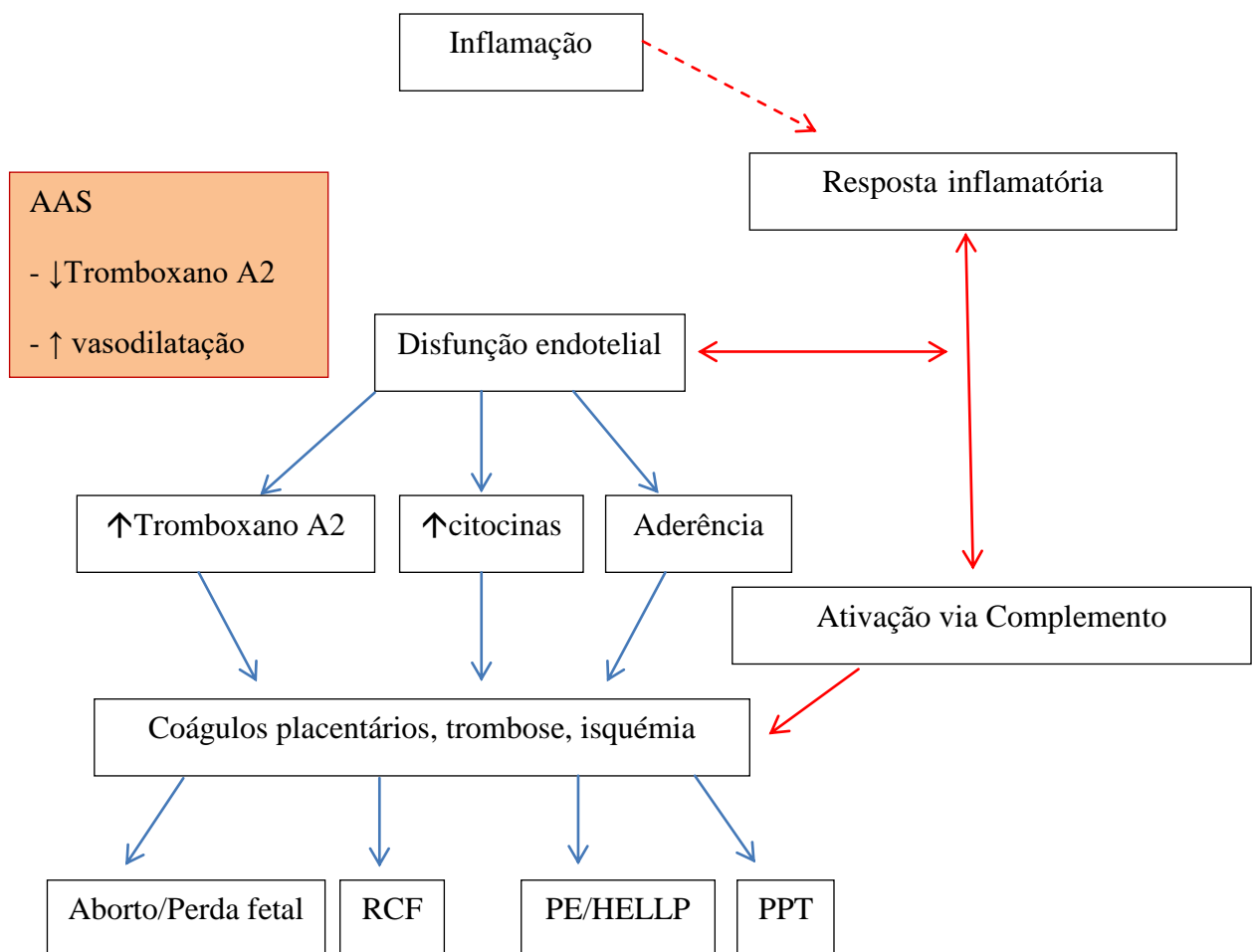
## **Complicações maternas e obstétricas**

As mulheres com LES têm risco aumentado de desenvolver complicações médicas durante a gravidez, independentemente da atividade da doença. Devido às alterações hormonais, o risco trombótico está aumentado duas a três vezes durante a gravidez e nas primeiras seis semanas pós-parto. Para a grávida com LES o risco de desenvolver um evento trombótico durante este período é de aproximadamente 5 a 10%. Por outro lado, existe risco aumentado de hemorragia ante e pós-parto com necessidade de transfusão (cerca de quatro vezes), em parte devido à trombocitopenia concomitante.<sup>12</sup>

A diabetes gestacional pode associar-se à terapêutica prolongada com corticosteróides.<sup>13</sup> A PE/E ocorre frequentemente na grávida com LES, observando-se em cerca de 15 a 35% dos casos. Define-se como hipertensão (tensão arterial  $\geq 140/90$  mmHg – avaliada em 2 ou mais ocasiões) induzida pela gravidez, em associação com proteinúria (superior a 300 mg em 24 horas). O risco de PE é superior nos casos de hipertensão pré-existente,

NL, SAAF e lúpus ativo.<sup>5</sup> Tipicamente, manifesta-se após as 20 semanas de gestação, sendo vários os mecanismos que podem estar na sua origem. No caso do LES, pensa-se que o estado inflamatório sistémico seja o responsável pelo desencadear de PE.<sup>14</sup> O esquema 1 ilustra o possível mecanismo fisiopatológico de complicações obstétricas na mulher com LES.

**Esquema 1: Mecanismo fisiopatológico de complicações obstétricas na mulher com LES (adaptado de Schram, A. M., et al.)<sup>14</sup>**



Segundo Schramm, A. M., et al. a resposta inflamatória desencadeada pela inflamação sistémica presente no LES provoca disfunção endotelial. Esta, por sua vez, aumenta os níveis de tromboxano A2 e citocinas e altera a aderência entre as células endoteliais. Como resultado, há formação de coágulos placentários e aumento do risco de isquemia

e trombose culminando em aborto/perda fetal, RCF, PE/HELLP e PPT. A resposta inflamatória leva ainda à ativação da via do complemento aumentando o risco das complicações referidas. O AAS atua ao nível das plaquetas diminuindo o tromboxano A2 e, por isso, é recomendado como profilaxia de PE na mulher com LES.<sup>14,15</sup>

A NL é uma entidade clinicamente semelhante à PE e da qual o diagnóstico diferencial é difícil.<sup>10,16</sup> Em ambas as situações está presente hipertensão, proteinúria e edema, contudo o tratamento varia, o que torna essencial a sua distinção.<sup>5</sup> Enquanto a nefrite lúpica exige altas doses de imunossupressores e corticosteróides, a PE tem como tratamento definitivo o parto.<sup>14</sup>

O quadro 3 representa os fatores diferenciadores de PE e NL.

**Quadro 3: Distinção entre pré-eclâmpsia e nefrite lúpica (adaptado de Jesus, G. R., et al.)<sup>12</sup>**

<b>Alterações clínicas e laboratoriais</b>	<b>Pré-eclâmpsia</b>	<b>Nefrite lúpica</b>
<b>Hipertensão</b>	Após as 20 semanas de gestação	Qualquer fase da gravidez
<b>Plaquetas</b>	Baixo-Normal	Baixo-Normal
<b>Complemento</b>	Normal-Baixo	Baixo
<b>Anti-dsDNA</b>	Ausente ou modificado	Elevado
<b>Creatinina</b>	Normal a elevado	Normal a elevado
<b>Ácido úrico sérico</b>	Elevado	Normal
<b>Cálcio na urina de 24 horas</b>	<195 mg/dL	>195 mg/dL
<b>Sedimento urinário</b>	Inativo	Ativo
<b>Envolvimento de outros órgãos</b>	SNC ou HELLP	Evidência de LES ativo
<b>Resposta aos corticosteróides</b>	Não	Sim

A RPM espontânea também é mais frequente e parece estar relacionada com mecanismos inflamatórios ao nível da unidade útero-placentária.<sup>7</sup> O risco de PPT está aumentado na grávida com LES, tendo-se verificado que aproximadamente 21% das grávidas com LES têm PPT, em média por volta das 35 semanas de gestação. Também a taxa de morte fetal está aumentada, sendo maior na presença de NL comparativamente às grávidas sem NL, 37% versus 12.2%, respetivamente.<sup>12</sup> Clowse et al., verificaram que a presença de lúpus ativo no 2º trimestre, se associa a aumento do risco de PPT e morte fetal.<sup>17</sup>

Na grávida com LES, o aumento do risco de PE/E, PPT, RPM e diabetes gestacional resulta em maior taxa de hospitalização e de parto por cesariana. Assim, cerca de 30% das grávidas com LES têm partos distócicos por cesariana.<sup>12</sup>

### **Complicações perinatais**

Cerca de 20% das gestações em mulheres com LES terminam em aborto espontâneo ou nado-morto.<sup>5,10,12</sup> No entanto, a taxa de perda fetal tem vindo a diminuir significativamente, passando de 43% em 1970 para 17% em 2000, mesmo assim superior à registada na população geral.<sup>5,10</sup> Complicações maternas como a PE ou eventos trombóticos e doença ativa podem estar na origem da perda fetal.<sup>12</sup> Após as 20 semanas de gestação, o risco de morte fetal é de 14% nas grávidas sem LES ativo e de 75% nas grávidas com LES grave.<sup>7</sup>

O BCC ocorre em 2% dos fetos de mulheres com anticorpos anti-Ro e/ou anti-La positivos.<sup>8,16</sup> A taxa de recorrência em mães com filhos afetados é de 16 a 20%.<sup>16,18</sup> O BCC apresenta-se como bradicardia fetal (40 a 60 bpm) entre as 18 e as 24 semanas de gestação, por vezes complicado por hidrósia fetal.<sup>19,20</sup> A taxa de mortalidade associada ao BCC é de 31 %, sendo que 71% das mortes ocorrem devido a insuficiência cardíaca durante o primeiro mês de vida; dos sobreviventes cerca de 67% necessitam de pacemaker.<sup>8,18</sup> A terapêutica disponível incluiu corticosteroides, IgIV e plasmaferese, no entanto, a evidência científica recente não mostra clara eficácia de nenhum destes agentes na prevenção ou tratamento do BCC.<sup>8,19</sup> Alguns estudos retrospectivos mostraram que a terapêutica profilática com HCQ reduzia em 72% o risco de desenvolvimento de alterações cardíacas e por isso, esta pode ser considerada em mulheres com anticorpos anti-Ro/anti-La positivos e/ou história prévia de BCC.<sup>10</sup> Contudo, são necessários mais estudos que comprovem a eficácia da HCQ na profilaxia desta situação.

Os principais fatores de risco associados a mau prognóstico materno-fetal no LES estão representados no quadro 4.

**Quadro 4: Fatores de risco associados a mau prognóstico materno-fetal no LES  
(adaptado de Singh, A. G., et al.)<sup>10</sup>**

---

**Fatores clínicos**

- Doença ativa nos 6 meses precedentes à concepção e durante a gravidez;
- Diagnóstico de LES durante a gravidez
- Nefrite lúpica ativa ou doença renal crónica (creatinina > 2.8mg/dL)
- Hipertensão materna
- Perda fetal prévia

---

**Fatores serológicos**

- Anticorpos antifosfolípido
- Anticorpos anti-dsDNA

**Fatores bioquímicos**

- Complemento diminuído
  - Proteinúria
  - Trombocitopénia
- 

No caso de a gravidez ter sido planeada e devidamente acompanhada, a incidência de complicações maternas, obstétricas e perinatais é menor, o que traduz a importância da consulta pré-concepcional e da vigilância multidisciplinar neste contexto.<sup>4</sup>

## Consequências da gravidez no LES

Os estudos existentes não são concordantes quanto ao aumento da incidência de exacerbações lúpicas durante a gravidez. Esta discrepância de resultados é explicada pela heterogeneidade clínica da doença, pela falta de homogeneidade nos critérios de diagnóstico e pela diversidade de tratamentos usados durante a gravidez.<sup>4,10</sup> Os órgãos mais frequentemente afetados são a pele, o rim, as articulações e o sistema hematológico.<sup>21</sup>

A ocorrência de exacerbações é imprevisível e pode acontecer em qualquer momento da gravidez, sendo que alguns estudos referem maior risco no 2º trimestre e no pós-parto.<sup>11,13,22</sup>

Apesar de não ser possível determinar quais as grávidas que irão desenvolver agudizações do LES durante a gravidez, há determinados fatores que aumentam a probabilidade de ocorrer uma exacerbação, nomeadamente:<sup>16,23,24</sup>

1. Doença ativa nos 6 meses precedentes à concepção;<sup>24</sup>

Estima-se que a taxa de exacerbações em grávidas com doença ativa seja de 61 a 67% enquanto em mulheres com doença em remissão é de 7 a 33%.<sup>10</sup>

2. Doença renal ativa;<sup>24</sup>

Gladman et al. estudaram 193 gestações em 104 mulheres com LES das quais 81 apresentavam doença renal ativa. Observaram que ocorreram exacerbações da doença em cerca de 46% das doentes com doença renal, face aos 13% registados nas mulheres sem doença renal.<sup>10,25</sup>

3. Interrupção da HCQ<sup>24</sup>

Há estudos que relatam que a interrupção da HCQ durante a gravidez aumenta o risco de exacerbações.<sup>24</sup>

Várias manifestações decorrentes da gravidez são atribuídas, erradamente, a exacerbações lúpicas.<sup>10,23</sup> Assim, é necessário definir critérios objetivos que nos permitam distinguir uma exacerbação da doença das alterações fisiológicas da gravidez, por forma a dirigir a nossa atitude terapêutica. O quadro 5 apresenta as alterações

clínicas que devem ser atribuídas a exacerbação do LES e as alterações clínicas frequentes numa gravidez normal.<sup>5,26</sup>

**Quadro 5: Alterações características de exacerbação de LES vs alterações na gravidez normal (adaptado de Stojan, G., et al.)<sup>26</sup>**

	<b>Exacerbação do LES</b>	<b>Gravidez normal</b>
<b>Clínica</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Rash</li> <li>• Artrite inflamatória</li> <li>• Linfadenopatia</li> <li>• Febre &gt; 38°C (sem relação com infecção ou fármacos)</li> <li>• Pleurite</li> <li>• Pericardite</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Fadiga</li> <li>• Artralgias</li> <li>• Derrame discreto no joelho</li> <li>• Mialgias</li> <li>• Eritema malar e palmar</li> <li>• Perda capilar pós-parto</li> <li>• Síndrome do túnel cárpico</li> <li>• Edema das mãos, membros inferiores e face</li> <li>• Dispneia em repouso</li> </ul>
<b>VS</b>	Aumentada	18-46mm/h se < 20 semanas de gestação 30-70mm/h se ≥ 20 semanas de gestação
<b>Anemia</b>	Hb < 10,5g/dL	Hb > 11g/dL se < 20 semanas de gestação Hb > 10,5g/dL se > 20 semanas de gestação
<b>Trombocitopénia</b>	Plaquetas < 95 000	Perda de aproximadamente 8%
<b>Análise da urina</b>	Hematúria e cilindros celulares	Hematúria rara, normalmente por contaminação vaginal
<b>Proteinúria</b>	≥ 300 mg/dia	< 300 mg/dia
<b>Anticorpos anti-dsDNA</b>	Títulos altos	Negativo
<b>Complemento</b>	≥ 25% de consumo	Habitualmente aumentado



### **Situações que levam a desaconselhar a gravidez em mulheres com LES <sup>5,10,12</sup>**

- Hipertensão pulmonar grave: pressão sistólica na artéria pulmonar superior a 50 mmHg ou sintomática
- Insuficiência cardíaca avançada (Fração de ejeção do VE inferior a 40%)
- Doença pulmonar restritiva severa (Capacidade Vital Forçada inferior a 1L)
- Insuficiência renal crónica moderada/severa: creatinina superior a 2,8mg/dL
- Doença renal ativa: proteinúria nas 24 horas superior a 0,5g/dia
- Evento trombótico major há menos de 2 anos
- História prévia de PE grave
- Antecedentes de Síndrome HELLP apesar de tratamento com AAS ou heparina
- Uso de determinados fármacos, nomeadamente:
  - Ciclofosfamida
  - Micofenolato mofetil
  - Metotrexato
  - Leflunomida
  - Estatinas
  - Inibidores da enzima conversora da angiotensina (iECA)

## **Avaliação pré-concepcional**

No LES, com exceção de mulheres com idade avançada ou submetidas a agentes alquilantes que possam causar disfunção ovárica, a fertilidade não está afetada.<sup>15</sup> Assim, é importante o conhecimento do plano a seguir para obter uma gestação com sucesso. Desta forma, a consulta pré-concepcional tem como objetivos: avaliar o risco associado à gravidez, otimizar a terapêutica e definir o melhor momento para a concepção.<sup>5</sup> Idealmente, a abordagem deve ser multidisciplinar, incluindo o obstetra, o reumatologista e, eventualmente outras especialidades, como a nefrologia.<sup>4,15</sup>

### ➤ Avaliação da atividade da doença

A história clínica constitui um bom método de avaliação da atividade da doença. Nesta devem ser incluídos os antecedentes obstétricos, os quais nos permitem identificar complicações que tenham ocorrido em gestações anteriores para, no futuro, prevenir a ocorrência das mesmas ou pelo menos intervir atempadamente.<sup>12,15</sup>

Por outro lado, é necessário pedir estudo analítico para avaliar a atividade da doença e a sua repercussão sistêmica, as quais constituem um fator importante para a avaliação do risco e decisão do “timing” da gestação. Os exames laboratoriais que devem ser efetuados na fase pré-concepcional são:<sup>12,15,24</sup>

- Hemograma com contagem de plaquetas
- Glicose
- Transaminases: ALT e AST
- Tempo de Protrombina, aPTT e bilirrubina
- Estudo imunológico: ANA, anti-dsDNA, anticoagulante lúpico, anticorpo anticardiolipina,  $\beta$ 2 anti-glicoproteína, anti-SSA/Ro, anti-SSB/La, anti-Sm, anti-RNP
- Estudo do complemento: C3, C4 e CH50
- Função renal: creatinina, ureia e clearance da creatinina
- Ácido úrico
- Sedimento urinário
- Proteinúria na urina de 24 horas

➤ Identificação de fatores de risco para a gravidez

O quadro 6 contém os fatores de risco a ter em conta no aconselhamento pré-natal destas mulheres.<sup>24</sup>

**Quadro 6: Fatores de risco para a gravidez na mulher com LES (adaptado de Andreoli, L., et al)<sup>24</sup>**

Fatores de risco do LES	Implicações Prognósticas
Atividade da doença/exacerbações (nos últimos 6-12 meses ou na conceção)	- ↑ risco de atividade da doença na gravidez e pós-parto - ↑ risco complicações hipertensivas - ↑ morbi/mortalidade fetal (perda fetal, RCF, PPT)
História de NL ou NL ativa na altura da conceção	- alto preditor de mau prognóstico fetal e materno <ul style="list-style-type: none"> <li>• Grávida: ↑ risco de exacerbação durante ou após a gravidez</li> <li>• Feto: perda fetal e PPT</li> </ul>
Parâmetros serológicos (↓ C3/C4, ↑ Anti-dsDNA)	↑ risco de exacerbação do LES e de perda fetal
História de desfechos obstétricos adversos	
História de trombose vascular	↑ RCF, ↑ morte fetal, ↑ risco de tromboembolismo materno
Anticorpos anti-fosfolípido positivos	Alto preditor de mau prognóstico fetal e materno, especialmente em doentes com títulos elevados de AAF e AL positivo
Anticorpos anti-Ro/SSA, anticorpos anti-La/SSB	Associado a BCC
Comorbilidades associadas a lesão de órgão	
<b>Fatores de risco gerais</b>	
Idade materna	
Hipertensão arterial	↑ risco de aborto, RCF e PPT
Diabetes Mellitus	
Excesso de peso/obesidade	
Doença tiroideia	
Consumo de álcool/tabaco	
Gravidez gemelar	

### ➤ Otimização da terapêutica

A partir do momento em que a mulher com LES transmite o desejo de engravidar, deve ser ponderada a suspensão de fármacos com potencial teratogénico. Isto aplica-se ao metotrexato, leflunomida, micofenolato mofetil e ciclofosfamida, que idealmente devem ser suspensos 3 a 6 meses antes da concepção.<sup>5,10,16</sup> Durante a gravidez, é recomendável continuar a HCQ, pois esta diminui o risco de exacerbações e não estão descritas anomalias fetais associadas a este fármaco.<sup>16</sup> Os corticosteróides em baixas doses (prednisolona < 10 mg/dia) podem ser usados, contudo podem associar-se a HTA, PE, diabetes gestacional e RPM.<sup>5,7,16</sup> Pulsos de metilprednisolona podem ser utilizados com segurança nas exacerbações da doença.<sup>12</sup> Os AINE's devem ser utilizados com precaução, pois quando utilizados em altas doses no 1º trimestre associam-se a um aumento do risco de aborto espontâneo, a aumento da incidência de fendas oro-faciais e de malformações cardíacas. A partir das 32 semanas de gestação associam-se a aumento do risco de encerramento prematuro do canal arterial, hemorragia materna, insuficiência renal e oligoâmnios, se utilizados por períodos superiores a 72 horas.<sup>7,12</sup> Como terapêutica imunossupressora, é seguro utilizar a azatioprina, o tacrolimus ou a ciclosporina, contudo a dose de azatioprina não deve ultrapassar os 2,5mg/Kg/dia, uma vez que doses superiores se associam a aumento do risco de citopenias e supressão imunitária no feto.<sup>10,16</sup> A varfarina também é teratogénica pelo que deve ser suspensa até às 6 semanas de gravidez e substituída pela HBPM.<sup>7,12</sup>

A introdução da terapêutica biológica constituiu uma revolução no tratamento das doenças reumáticas, no entanto ainda há poucos estudos que comprovam a sua segurança durante a gravidez. Para o tratamento do LES os agentes biológicos aprovados são o rituximab e o belimumab. O rituximab durante a pré-concepção ou o 1º trimestre não parece associar-se a aumento do risco de linfopenia neonatal ou neutropenia neonatal. No entanto, no 2º e 3º trimestres causa depleção de células B no feto, sendo os efeitos adversos a longo prazo ainda desconhecidos; pode também diminuir a resposta à vacina para o influenza, reativar a hepatite B ou induzir hipogamaglobulinemia. O belimumab apenas foi estudado em animais e os resultados obtidos demonstraram que apesar de existir passagem placentária, não tem efeitos teratogénicos aparentes, mas diminui o número de células B no sangue periférico e nos tecidos linfóides tanto na mãe como no filho.<sup>27</sup> Assim, as recomendações atuais não se baseiam em ensaios clínicos randomizados, mas em casos clínicos reportados.<sup>27,28</sup> Pelos

estudos publicados até à data, quer o rituximab quer o belimumab, não parecem ter efeitos fetais nefastos quando utilizados no período pré-concepcional ou no 1º trimestre. Alguns autores defendem que o uso esporádico de agentes biológicos durante a gravidez não apresenta risco para o feto.<sup>27</sup> No entanto, as recomendações europeias consideram os estudos existentes insuficientes para referir estes fármacos como seguros na gravidez e, por isso, recomendam o seu uso apenas se nenhum outro fármaco for eficaz no controlo da doença.<sup>29</sup> Ainda é necessário investigar qual o papel dos agentes biológicos nas infeções perinatais, resposta à vacinação e desenvolvimento do sistema imunitário em crianças expostas *in utero* a estes fármacos.<sup>27</sup>

Segundo a EULAR, a prescrição na mulher grávida com LES deve considerar os pontos enunciados no quadro 7.

**Quadro 7: Prescrição na mulher grávida com LES (adaptado de Gotestam, S. C., et al.)<sup>29</sup>**

	<b>Grau de recomendação</b>
Os fármacos modificadores da atividade da doença compatíveis com a gravidez são: HCQ, azatioprina, ciclosporina e tacrolimus. Devem ser usados na gravidez para manutenção da remissão ou tratamento de exacerbação.	B
Metotrexato, micofenolato mofetil e ciclofosfamida são teratogénicos e devem ser suspensos antes da gravidez.	B
AINE's e prednisolona podem ser usados na gravidez se necessidade de controlo de sintomas da doença ativa. AINE's devem ser restritos ao final do 1º e ao 2º Trimestres.	B
Na doença materna refratária severa pode considerar-se a utilização de pulsos de metilprednisolona ou IgIV.	D
Fármacos modificadores da doença e AINE's que não foram estudados na mulher grávida devem ser suspensos na gravidez. Aplica-se ao leflunomida, mepacrina, tofacitinib e inibidores selectivos da COX II.	B - D
Rituximab e Belimumab não estão bem estudados na gravidez pelo que devem ser substituídos por outros fármacos no período pré-concepcional. Na grávida só devem ser considerados se nenhum outro for eficaz no controlo da doença materna.	D

O quadro 8 expressa os aspetos que devem ser analisados no planeamento da gravidez da mulher com LES.

**Quadro 8: planeamento da gravidez na mulher com LES (adaptado de Jesus, G. R., et al.)<sup>12</sup>**

---

**Planeamento da gravidez na mulher com LES**

---

Determinar fatores de risco: idade; resultado de gestações prévias; envolvimento de órgãos e danos irreversíveis; atividade da doença;

Revisão da terapêutica em curso;

Considerar contraindicação para gravidez;

Identificar a presença de AAF; anti-SSA/Ro; anti-SSB/La;

Substituir fármacos contraindicados por fármacos seguros;

Esperar 2 a 3 meses com a nova terapêutica e confirmar que a doença continua em remissão;

Tratar doença ativa;

Considerar profilaxia com AAS em baixa dose para diminuir o risco de PE;

Considerar profilaxia para eventos trombóticos em doentes com AAF positivo;

---

## **Vigilância da gravidez**

A vigilância da gravidez tem como principais objetivos a prevenção, detecção precoce e intervenção atempada nas possíveis complicações.<sup>7</sup> A grávida deve ser acompanhada em consulta de reumatologia a cada 4 semanas. Do ponto de vista obstétrico, deve ser observada mensalmente até às 28 semanas, quinzenalmente entre as 28 e as 34 semanas e, por fim, semanalmente até ao parto. De acordo com a necessidade de controlo da atividade da doença ou o aparecimento de complicações, a frequência das consultas deve ser ajustada.<sup>15</sup>

Além dos exames laboratoriais preconizados para a gravidez de baixo risco, a grávida com LES deve realizar mensalmente hemograma com contagem de plaquetas e proteinúria na urina de 24 horas. Trimestralmente deve ser avaliada também a função renal, presença de AAF, estudo do complemento e doseamento do anticorpo anti-dsDNA.<sup>10</sup>

A monitorização ecográfica deve incluir ecografias entre as 11 e as 13 semanas, 20-24 semanas e 32-33 semanas, como em todas as gestações.<sup>15,24</sup> Deve ser realizado o estudo Doppler das artérias uterinas nas ecografias do 1º e 2º trimestres. Adicionalmente, ecografias às 26-28 semanas e às 36 semanas, as quais devem incluir o estudo Doppler da artéria umbilical. Na presença de complicações maternas e/ou fetais o controlo ecográfico deve ser ajustado a cada grávida.<sup>15,24</sup>

A avaliação por CTG deve ser realizada semanalmente a partir das 36 semanas ou antes na presença de complicações.<sup>15</sup>

Na presença de anticorpos maternos anti-SSA e/ou anti-SSB, é obrigatório realizar ecocardiograma fetal.<sup>18</sup> Este deve ser realizado semanalmente entre as 18 e as 26 semanas.<sup>10</sup>

## **Parto**

Mulheres com LES têm aumento do risco de PPT<sup>17</sup>, o qual pode ser espontâneo ou iatrogênico, devido a complicações maternas e/ou fetais. Se o feto tiver entre 24 e 34 semanas devem ser administrados à mãe duas injeções intramusculares de betametasona ou dexametasona (12 mg com intervalo de 24 horas) para promover a maturação pulmonar fetal. Isto é independente da dose de corticosteróides usada durante a gravidez, uma vez que a prednisolona sofre extenso metabolismo na placenta e o feto recebe menos de 10% da dose materna.

Durante o parto pode ser necessário ajustar a medicação materna. Se a grávida esteve sob terapêutica contínua com corticosteróides é indispensável administrar esteróides para prevenir a insuficiência suprarrenal aguda. Não se sabe qual é o melhor regime, mas há vários autores que recomendam a hidrocortisona intravenosa em intervalos de 8 horas na dose de 50 mg se dose de prednisolona entre 7,5-20mg/dia ou na dose de 100 mg se dose de prednisolona superior ou igual a 20 mg/dia.<sup>15</sup>

A analgesia loco-regional em grávidas sob terapêutica anticoagulante implica interromper a HBPM antes da realização da epidural. Para dose profilática é aconselhável suspender a HBPM 12 horas antes da analgesia; se dose terapêutica, esta deve ser suspensa 24 horas antes.<sup>15,30,31</sup> No caso de a grávida estar sob AAS, este não necessita ser suspenso antes do parto.<sup>7</sup> Alternativas para analgesia como os opiáceos por via intravenosa podem ser considerados para grávidas em trabalho de parto nas quais não se conseguiu estabelecer o intervalo de segurança entre a última dose de HBPM e o início da analgesia.<sup>15</sup> A HBPM deve ser reiniciada 6 horas após o parto, quer para doses profiláticas quer terapêuticas.<sup>31</sup>

A via vaginal é a via preferencial para o parto a não ser que haja circunstâncias que a contraindiquem.<sup>15</sup>



## Puerpério e amamentação

As exacerbações do LES são frequentes no puerpério, pelo que é recomendada uma avaliação pelo reumatologista nas primeiras 6 semanas pós-parto, a qual deve incluir a revisão da terapêutica. O puerpério é também um período de risco para trombozes, pelo que grávidas sob terapêutica antitrombótica na gravidez devem manter a terapêutica nas seis semanas seguintes.<sup>15</sup>

A amamentação é possível na mulher com LES sob terapêutica com corticosteroides e anti-maláricos (HCQ).<sup>32</sup> No entanto, alguns dos fármacos são contraindicados. O quadro 9 apresenta os fármacos usados no LES compatíveis com o aleitamento materno e os que são contraindicados.<sup>29</sup>

**Quadro 9: Fármacos compatíveis e contraindicados na amamentação (adaptado de Gotestam, S. C., et al.)<sup>29</sup>**

Fármacos durante a amamentação	
Compatíveis	Contraindicados
Glicocorticóides	Metotrexato
AINE's	Leflunomida
HCQ	Ciclofosfamida
Azatioprina	Micofenolato mofetil
Ciclosporina	Rituximab
Tacrolimus	Belimumab
IgIV	

Dentro dos fármacos compatíveis é preciso ter em conta algumas considerações. Assim, a concentração de prednisolona no leite materno é baixa, logo, é seguro o seu uso durante a amamentação. Quanto à segurança da HCQ durante a amamentação, os estudos são mais escassos, contudo até à data não foram detetadas quaisquer alterações no grupo de recém-nascidos amamentados durante o uso de HCQ, sendo por isso, considerado um fármaco seguro. A azatioprina apesar de excretada em baixas doses no leite materno, não parece induzir efeitos adversos significativos, sendo o imunossupressor aconselhável durante o período de amamentação.<sup>29</sup>

Em relação aos fármacos contraindicados, há a destacar o aumento do risco de infeção e neoplasia com a ciclofosfamida, e linfopenia neonatal transitória com o rituximab.<sup>27,29</sup>

## Lúpus Neonatal

O LN é uma entidade clínica rara, que ocorre em 10% dos recém-nascidos de mães com anticorpos anti-Ro ou anti-La, e que resulta da passagem destes anticorpos maternos através da placenta, provocando no feto alterações cutâneas (16-50%), cardíacas (1-2%), hematológicas ( $\approx$  26%) e/ou hepáticas (9-24%).<sup>1</sup> Habitualmente é uma condição benigna e auto-limitada, regredindo em 6 a 9 meses, com o desaparecimento dos anticorpos maternos circulantes. O diagnóstico é baseado na clínica e na deteção dos anticorpos no soro da mãe ou do recém-nascido.<sup>20</sup>

As manifestações clínicas possíveis do LN estão representadas no quadro 10.

**Quadro 10: Manifestações clínicas do LN (adaptado de Borchers, A. T., et al.)<sup>1</sup>**

<b>Manifestações Clínicas</b>	<b>Descrição</b>
<b>Dermatológicas</b>	Fotossensibilidade; Rash facial
<b>Cardíacas</b>	Bloqueio cardíaco completo Fibroelastose endocárdica; Cardiomiopatia;
<b>Hepáticas</b>	Hepatite; Colestase;
<b>Hematológicas</b>	Anemia; Leucopénia; Trombocitopénia;

## Síndrome de anticorpos antifosfolípido

O SAAF é uma situação autoimune caracterizada pela presença de AAF e pela ocorrência de trombozes venosas e/ou arteriais ou de eventos obstétricos. O SAAF pode ser primário, se ocorre na ausência de outras doenças autoimunes, ou secundário, se surge no contexto de uma doença autoimune, mais frequentemente o LES.<sup>33</sup> O diagnóstico é estabelecido na presença de um critério clínico e de um critério laboratorial, dos enunciados no quadro 11.<sup>1,33</sup>

**Quadro 11: Adaptado dos Critérios de Diagnóstico de Sydney, 2006 (adaptado de Pons-Estel, G. J., et al.)<sup>33</sup>**

Critério Clínico	
Aborto/morte intra-uterina	≥ 3 abortos espontâneos, consecutivos e inexplicados, antes das 10 semanas de gestação ou ≥ 1 morte fetal inexplicada após as 10 semanas de gestação (feto morfológicamente normal)
Parto pré-termo < 34 semanas por PE ou RCF	≥ 1 PPT antes das 34 semanas, de um feto morfológicamente normal devido a E/PE grave ou RCF por insuficiência placentária
Trombose	≥ 1 episódio de tromboembolismo clínico arterial, venoso ou de pequenos vasos, ocorrendo em qualquer tecido ou órgão
Critério Laboratorial	
Anticorpos anticardiolipina	IgG e/ou IgM em títulos médios a elevados (≥40 unidades ou > P99)
Anticoagulante lúpico	Anticoagulante lúpico positivo (prolongamento do aPTT)
Anti-β2glicoproteína-I	Anticorpo IgG ou IgM (> P99)

Na gravidez, a associação entre SAAF e outra doença autoimune, aumenta o risco de complicações materno-fetais como tromboembolismo, aborto espontâneo, PE/E, morte fetal, RCF e PPT.<sup>34</sup> Para diminuir o risco de complicações, há alguns fármacos aprovados, no entanto a sua eficácia na profilaxia de eventos adversos ainda não está totalmente demonstrada. Segundo Unlu, O., et al., o AAS em baixa dose (75-150 mg/dia) é recomendado a todas as grávidas com AAF.<sup>35</sup> A HCQ tem sido associada a diminuição da incidência de eventos trombóticos em mulheres com AAF, tendo os estudos retrospectivos mostrado uma diminuição da incidência de complicações em doentes medicados com este fármaco. No entanto, são necessários mais estudos que comprovem o seu benefício.<sup>34</sup> Para mulheres com LES e SAAF, as recomendações

terapêuticas variam muito com as várias sociedades. De acordo com a *Royal College of Obstetricians and Gynaecologists* (RCOG), há vários fatores de risco trombótico, tais como: trombofilias pré-existentes (SAAF), comorbilidades (LES), idade superior a 35 anos, obesidade ( $IMC > 30\text{kg/m}^2$ ), tabagismo, insuficiência venosa periférica, multiparidade, gravidez gemelar, PE, parto por cesariana, entre outras. A trombopprofilaxia deve ser considerada de acordo com os fatores de risco de cada doente, sendo que na presença de LES e SAAF, a RCOG recomenda profilaxia desde o 1º trimestre, iniciada o mais precocemente possível, que deve ser prolongada às primeiras 6 semanas pós-parto. A dose de HBPM a ser utilizada não é consensual, uma vez que não existem estudos randomizados que suportem as recomendações para doses particulares de HBPM na gravidez. Atualmente, o que a RCOG propõe é o seguinte:<sup>36</sup>

- LES e SAAF com antecedentes obstétricos e/ou trombose venosa ou arterial
  - AAS (100 mg/dia) + HBPM;
  - A profilaxia com HBPM deve ser realizada durante a gravidez até ao puerpério;
  - Nas mulheres sob terapêutica anticoagulante oral antes da gravidez, esta deve ser retomada após o parto;
    - Se terapêutica prévia com varfarina esta deve ser iniciada em sobreposição com a HBPM, 5 a 7 dias após o parto;

## **Conclusão**

O LES atualmente não contraindica a gravidez, mas está associado a um aumento dos riscos materno, fetal e neonatal. Assim, as grávidas com LES devem ser devidamente acompanhadas desde o período pré-concepcional até ao puerpério. Para aumentar o sucesso da gestação, o acompanhamento deve ser realizado por uma equipa multidisciplinar que inclua obstetra, reumatologista, neonatologista e eventualmente outras especialidades como nefrologia.

Estas mulheres têm risco aumentado de aborto espontâneo, PE/E, morte fetal, RCF e PPT, sendo que o risco depende essencialmente de fatores como presença de NL, AAF e doença ativa no momento da conceção. Assim, é crucial que a doença esteja em remissão antes da gestação.

Situações particulares como o SAAF e o LN requerem uma vigilância mais apertada e individualizada para prevenir eventos adversos.

## **Agradecimentos**

Apesar de ser um trabalho individual, sem o contributo de algumas pessoas não teria sido possível alcançar os objetivos propostos. Assim sendo, é indispensável manifestar o meu apreço e gratidão pelo importante contributo que tiveram ao longo desta etapa da minha formação.

Um agradecimento especial à Doutora Luísa Pinto, orientadora, pela sua disponibilidade, apoio, motivação e cooperação constantes ao longo de todo o trabalho.

Por último, agradeço a todos os professores, família, amigos e colegas pela partilha do seu conhecimento e por todos os momentos que me proporcionaram.

## **Bibliografia**

1. Borchers, A. T., et al. (2010) The implications of autoimmunity and pregnancy. *Journal of Autoimmunity* 34: J287-J299.
2. Lisnevskaja, L., Murphy, G., Isenberg, D. (2014) Systemic Lupus Erythematosus. *The Lancet* 384: 1878-1888.
3. O retrato das doenças reumáticas em Portugal. MédicoNews. [Online] [Citação: 7 de Abril de 2017]. <http://www.reumacensus.org>.
4. Madazli, R. et al. (2014) Obstetric outcomes and prognostic factors of lupus pregnancies. *Archives of Gynecology and Obstetrics* 289: 49-53.
5. Baer, A., Witter, F. R. (2011) Lupus and Pregnancy. *Obstetrical and Gynecology Survey* 66(10): 639-653.
6. Kasper, Fauci, Hauser, Longo, Jameson, Loscalzo. *Harrison, Medicina Interna*. Mc Graw Hill; 19ª edição; 2017; 2227-2231.
7. Costa, T. D., Centeno, M., Pinto, L., Marques, A., Graça, L. M. (2012) Lúpus Eritematoso Sistémico e Gravidez. *Acta Médica Portuguesa*. 448-453.
8. Carvalheiras, G., Braga, J., Vasconcelos, C. (2012) Fetal outcome in autoimmune diseases . *Autoimmunity Reviews*. A520-A530.
9. Bundhun, P. K., et al. (2017) Impact of systemic lupus erythematosus on maternal and fetal outcomes following pregnancy: A meta-analysis of studies published between years 2001-2016. *Journal of Autoimmunity*. 1-10.
10. Singh, A. G., Chowdary, V. R. (2015) Pregnancy-related issues in women with systemic lupus erythematosus. *International Journal of Rheumatic Diseases* 18: 172-181.
11. Gluhovschi, C., Gluhovschi, G., Petrica, L., Velciov, S., Gluhovschi, A. (2015) Pregnancy Associated with Systemic Lupus Erythematosus: Immune Tolerance in Pregnancy and Its Deficiency in Systemic Lupus Erythematosus – An Immunological Dilemma. *Journal of Immunology Research*. 1-11.
12. Jesus, G. R., et al. (2015) Understanding and Managing Pregnancy in Patients with Lupus. *Autoimmune Diseases*. 1-18.
13. Yang, M., Chan, C., Chang, W., Tseng, C. (2015) Pregnancy outcomes of systemic lupus erythematosus in relation to lupus activity before and during pregnancy. *Journal of Chinese Medical Association* 78: 235-240.

14. Schram, A., M., Clowse, M., E., B. (2014) Aspirin for Prevention of Preeclampsia in Lupus Pregnancy. *Autoimmune Diseases*. 1-18.
15. Knight, C., L., Nelson-Piercy, C. (2017) Management of systemic lupus erythematosus during pregnancy: challenges and solutions. *Research and Reviews* 9: 37-53.
16. Lateef, A., Petri, M. (2013) Managing lupus patients during pregnancy. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*. 27(3): 1-20.
17. Clowse, M. E., et al. (2013) Predictors of preterm birth in patients with systemic lupus erythematosus. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 72(9): 1536-1539.
18. Pratibha, V., Kundavi, S., Thangam, V. R., Ramakrishnan, S. (2016) Successful Preventive Treatment of Congenital Heart Block During Pregnancy in Women with Systemic Lupus Erythematosus with Anti-La/Ro Antibody. *The Journal of Obstetrics and Gynecology of India*. 1-3.
19. Johnson, B., et al. (2013) Overview of Neonatal Lupus. *Journal of Pediatric Health Care*. 1-9.
20. Alberto, Z. P., et al. (2017) Neonatal Lupus: Follow-up in infants with anti-SSA/Ro antibodies and review of the literature. *Autoimmunity Reviews*. 1-15.
21. Cortés-Hernández, J., et al. (2002) Clinical Predictors of fetal and maternal outcome in systemic lupus erythematosus: a prospective study of 103 pregnancies. *British Society for Rheumatology*. 41:643-650.
22. Carvalheiras, G., Vita, P., Marta, S., Trovão, R. (2010) Pregnancy and Systemic Lupus Erythematosus: Review of Clinical Features and Outcome of 51 pregnancies at a Single Institution. *Clinical Review in Allergy & Immunology*. 38: 302-306.
23. Olesinska, M., Wiesik-Szewczyk, E., Chwalinska-Sadowska, H. (2007) Evaluation of systemic lupus erythematosus activity during pregnancy. *Pol Arch Med Wewn* 117(7): 312-316.
24. Andreoli, L., et al. (2016) EULAR recommendations for women's health and the management of family planning, assisted reproduction, pregnancy and menopause in patients with systemic lupus erythematosus and/or antiphospholipid syndrome. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 1-10.
25. Gladman, D. D., Tandon, A., Ibanez, D., Urowitz, M., B. (2010) The effect of lupus nephritis on pregnancy outcome and fetal and maternal complications. *Journal of Rheumatology*. 37: 754-758.



26. Stojan, G., Baer, A. N. (2012) Flares of systemic lupus erythematosus during pregnancy and the puerperium: prevention, diagnosis and management. *Expert Reviews of Clinical Immunology*. 8: 439-453.
27. Ostensen, M. (2017) The use of biologics in pregnant patients with rheumatic disease. *Expert Review of Clinical Pharmacology*. 1-10.
28. Danve, A. (2014) Use of Belimumab Throughout Pregnancy to Treat Active Systemic Lupus Erythematosus – a Case Report. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. 1-8.
29. Gotestam, S. C., et al. (2016) The EULAR points to consider for use of antirheumatic drugs before pregnancy, and during pregnancy and lactation. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 75(5): 1-11.
30. Bates, S. M., et al. (2012) Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis; 9<sup>th</sup> edition; American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines; 691-736.
31. Fonseca, C., Alves, J., Araújo, F. (2014) Manuseio peri-operatório dos doentes medicamentados com anticoagulantes e antiagregantes plaquetários: resultado da 3<sup>a</sup> reunião de consenso da Sociedade Portuguesa de Anestesiologia. *Revista da Sociedade Portuguesa de Anestesiologia*. 23(3): 76-93
32. Meyer, O. (2004) Making pregnancy safer for patients with lupus. *Joint Bone Spine*. 71: 178-182.
33. Pons-Estel, G. J., et al. (2016) The antiphospholipid syndrome in patients with systemic lupus erythematosus. *Journal of Autoimmunity*. 1-11.
34. Jesus, G., R., et al. (2012) Management of Obstetric Antiphospholipid Syndrome. *Current Rheumatology Reports*. 14: 79-86.
35. Unlu, O., Zuily, S., Erkan, D. (2016) The clinical significance of antiphospholipid antibodies in systemic lupus erythematosus. *European Journal of Rheumatology*. 3: 75-84.
36. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. (2015) Reducing the Risk of Venous Thromboembolism during Pregnancy and Puerperium. Green-top Guideline. 37a:1-40.