

Implicações materno-fetais e neonatais do lúpus eritematoso sistêmico durante a gravidez: uma revisão integrativa

Perinatal and neonatal implications of systemic lupus erythematosus during pregnancy: an integrative review

Implicaciones materno-fetales y neonatales del lupus eritematoso sistémico durante el embarazo: una revisión integradora

Recebido: 13/09/2022 | Revisado: 24/09/2022 | Aceitado: 26/09/2022 | Publicado: 04/10/2022

Alexia Mercês Vidal

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2306-3509>

Universidade Federal de Pernambuco, Brasil

E-mail: alexia.vidal@ufpe.br

Andrew Pereira da Silva

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1919-4648>

Universidade Federal de Pernambuco, Brasil

E-mail: andrew.pereira@ufpe.br

Lilian Emanuelle Santos de Souza

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6110-9312>

Universidade Federal de Pernambuco, Brasil

E-mail: lilian.ssouza@ufpe.br

Manoel Augusto dos Santos Neto

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4359-1774>

Universidade Federal de Pernambuco, Brasil

E-mail: manoel.auguston@ufpe.br

Pedro Érico Alves de Souza

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7097-4631>

Universidade Federal de Pernambuco, Brasil

E-mail: pedro.eric@ufpe.br

Patrícia d'Emery Alves Santos

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4669-3343>

Universidade Federal de Pernambuco, Brasil

E-mail: patty_alves@hotmail.com

Fabício Oliveira Souto

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2392-8499>

Universidade Federal de Pernambuco, Brasil

E-mail: fabricio.souto@ufpe.br

Resumo

O lúpus eritematoso sistêmico (LES), condição autoimune que pode ocasionar danos renais, cutâneos, neurológicos, hematológicos, cardiológicos e pulmonares, apresenta padrão clínico heterogêneo com maior frequência no sexo feminino. As mulheres em idade fértil são atingidas em maior proporção, ocasionando danos da exacerbação da doença a órgãos fundamentais ao desenvolvimento fetal e sobrevivência materna. Nesse sentido, a presente revisão teve como objetivo compreender as possíveis relações existentes entre o lúpus eritematoso sistêmico, a gestação e o período neonatal. Foram utilizados para pesquisa as bases de dados SciELO e PubMed (Medline). Posteriormente, foram aplicados os critérios de elegibilidade: ensaios clínicos randomizados; ensaios clínicos; meta-análises e artigos publicados nos últimos 10 anos com texto completo disponível nos idiomas inglês e português. De 113 artigos pesquisados e analisados, 26 artigos foram incluídos para esta revisão integrativa da literatura. Nestes trabalhos, foi observado que algumas situações como atividade lúpica atual ou há menos de 6 meses antes da concepção, acometimento renal, pulmonar ou cardíaco, oferecem grande risco materno e/ou fetal, sendo, por isso, consideradas desaconselháveis à gestação. Nesse sentido, é recomendada a realização de aconselhamento pré-concepcional para mulheres portadoras de LES com desejo de concepção. Por fim, percebe-se que a gestação para as mulheres portadoras do lúpus tem se tornado um processo cada vez mais seguro com o advento de terapias efetivas para o tratamento da doença.

Palavras-chave: Gravidez; Lúpus eritematoso sistêmico; Doenças autoimunes; Síndrome Antifosfolipídica.

Abstract

Systemic lupus erythematosus (SLE), an autoimmune condition that causes kidney, skin, neurological, hematological, cardiological and pulmonary damage, presents a heterogeneous clinical pattern more frequently in females. Women of childbearing age are affected in greater proportion, causing damage from the exacerbation of the disease to organs fundamental to fetal development and maternal survival. In this sense, the present review aimed to understand the possible relationships between systemic lupus erythematosus, pregnancy and the neonatal period. The SciELO and PubMed (Medline) databases were used for research. Subsequently, the eligibility criteria were applied: randomized clinical trials; clinical trials; meta-analyses and articles published in the last 10 years with full text available in English and Portuguese. Of 113 articles searched and analyzed, 26 articles were included for this integrative literature review. In these studies, some situations such as current lupus activity or less than 6 months before conception, renal, pulmonary or cardiac involvement, pose great maternal and/or fetal risk, and are therefore considered inadvisable during pregnancy. In this sense, preconception counseling is recommended for women with SLE with a desire to conceive. Thus, pregnancy for women with lupus has become an increasingly safer process with the advent of more effective therapies for the treatment of the disease.

Keywords: Pregnancy; Systemic lupus erythematosus; Autoimmune diseases; Antiphospholipid Syndrome.

Resumen

El lupus eritematoso sistémico (LES), una condición autoinmune que causa daño renal, cutáneo, neurológico, hematológico, cardiológico y pulmonar, presenta un patrón clínico heterogéneo con mayor frecuencia en el sexo femenino. Las mujeres en edad fértil se ven afectadas en mayor proporción, causando daño por la agudización de la enfermedad a órganos fundamentales para el desarrollo fetal y la supervivencia materna. En ese sentido, la presente revisión tuvo como objetivo comprender las posibles relaciones entre el lupus eritematoso sistémico, el embarazo y el período neonatal. Para la investigación se utilizaron las bases de datos SciELO y PubMed (Medline). Posteriormente, se aplicaron los criterios de elegibilidad: ensayos clínicos aleatorizados; ensayos clínicos; metanálisis y artículos publicados en los últimos 10 años con texto completo disponible en inglés y portugués. De 113 artículos buscados y analizados, 26 artículos se incluyeron para esta revisión integrativa de la literatura. En estos estudios, algunas situaciones como actividad lúpica actual o menos de 6 meses antes de la concepción, afectación renal, pulmonar o cardíaca, suponen un gran riesgo materno y/o fetal, por lo que se consideran desaconsejadas durante el embarazo. En este sentido, se recomienda la consejería preconcepcional para mujeres con LES con deseo de concebir. Así, el embarazo de las mujeres con lupus se ha convertido en un proceso cada vez más seguro con el advenimiento de terapias más efectivas para el tratamiento de la enfermedad.

Palabras clave: Embarazo; Lupus eritematoso sistémico; Enfermedades autoinmunes; Síndrome Antifosfolípido.

1. Introdução

O lúpus eritematoso sistémico (LES) consiste em uma condição autoimune que pode ocasionar danos renais, cutâneos, neurológicos, hematológicos, cardiológicos e pulmonares (Fava & Petri, 2019; Manson & Rahman, 2006). A doença apresenta padrão clínico heterogêneo entre os pacientes, dificultando seu diagnóstico. Neste sentido, o emprego de exames sorológicos tem sido de grande utilidade na investigação desta patologia (Fava & Petri, 2019; Kuhn et al., 2015; Manson & Rahman, 2006). No Brasil, dados epidemiológicos referentes às taxas de prevalência e incidência são escassos. Entretanto, estima-se que sua incidência seja de 8,7 casos a cada 100.000 indivíduos por ano, seguindo a tendência de maior frequência no sexo feminino (Vilar & Sato, 2002). Sugere-se que a maior incidência no sexo feminino está relacionada a fatores hormonais e genéticos, com estudos em camundongos demonstrando um aumento na severidade da doença na presença de dois cromossomos X (Tsokos, 2011). Por exemplo, um gene localizado no cromossomo X e já sabidamente relacionado a etiopatogenia do LES é o CD40, uma vez que a ligação CD40-CD40L é importante na produção de autoanticorpos (Tsokos, 2011; Yazdany & Davis, 2004). E evidências apontam que o estrógeno também pode contribuir para a prevalência da doença nessa população e, embora ainda não totalmente elucidados, se faz necessário investigar quais mecanismos exercem a mediação neste desfecho (Tsokos, 2011).

As mulheres em idade fértil são atingidas em maior proporção pelas doenças autoimunes do tecido conjuntivo (Beneventi et al., 2016). Assim, sabe-se que a coexistência de gestação e lúpus eritematoso sistémico não é rara, visto que a doença não interfere na fertilidade dessas mulheres, independentemente da gravidade de apresentação. À luz dessa ideia, a interação entre o LES e a gestação pode ser observada sob duas perspectivas. Primeiramente, sabe-se que a presença do lúpus durante o período gestacional está associada a graves complicações maternas e fetais. Por outro lado, postula-se que a própria

gestação impõe interferências no curso da doença, podendo atuar como evento exacerbador do lúpus (Naseri et al., 2018).

Desse modo, a associação entre LES e outras comorbidades é frequentemente observada. Dentre elas, podemos citar a pré-eclâmpsia (quadro de hipertensão que se apresenta após a 20ª semana de gestação) associada a proteinúria e/ou edema de mãos ou face, e eclâmpsia (aparecimento de convulsões relacionadas a pré-eclâmpsia nas gestantes) (Kahhale & Zugaib, 2018). Essas entidades clínicas representam o maior obituário perinatal, ocasionando, ainda, substancial número de danos tanto às mulheres gestantes, a exemplo do aumento do risco cardiovascular, quanto às crianças que nascem de gestações acometidas por pré-eclâmpsia (Kahhale & Zugaib, 2018; Silva et al., 2021).

Além disso, a síndrome do anticorpo antifosfolípide (SAAF), caracterizada pela presença de anticorpos antifosfolípidos persistentes (aPLs), trombose, aborto recorrente e, ocasionalmente, trombocitopenia, é comumente observada em gestantes com LES (Lopes et al., 2021; Rodrigues, Soligo & Pannain, 2019). O LES associado ou não a SAAF, pode desencadear, ainda, eventos tromboembólicos, já observados em gestantes mesmo sem fatores de risco adicionais (Bilodeau & Rosene-Montella, 2019).

Logo, considerando-se a prevalência do lúpus em mulheres em idade fértil, bem como os danos da exacerbação da doença a órgãos fundamentais ao desenvolvimento fetal e sobrevivência materna, a presente revisão teve como objetivo compreender as possíveis relações existentes entre o lúpus eritematoso sistêmico, a gestação e o período neonatal. Para isso, foram abordados os aspectos clínicos, imunológicos e terapêuticos do lúpus durante o período gestacional.

2. Metodologia

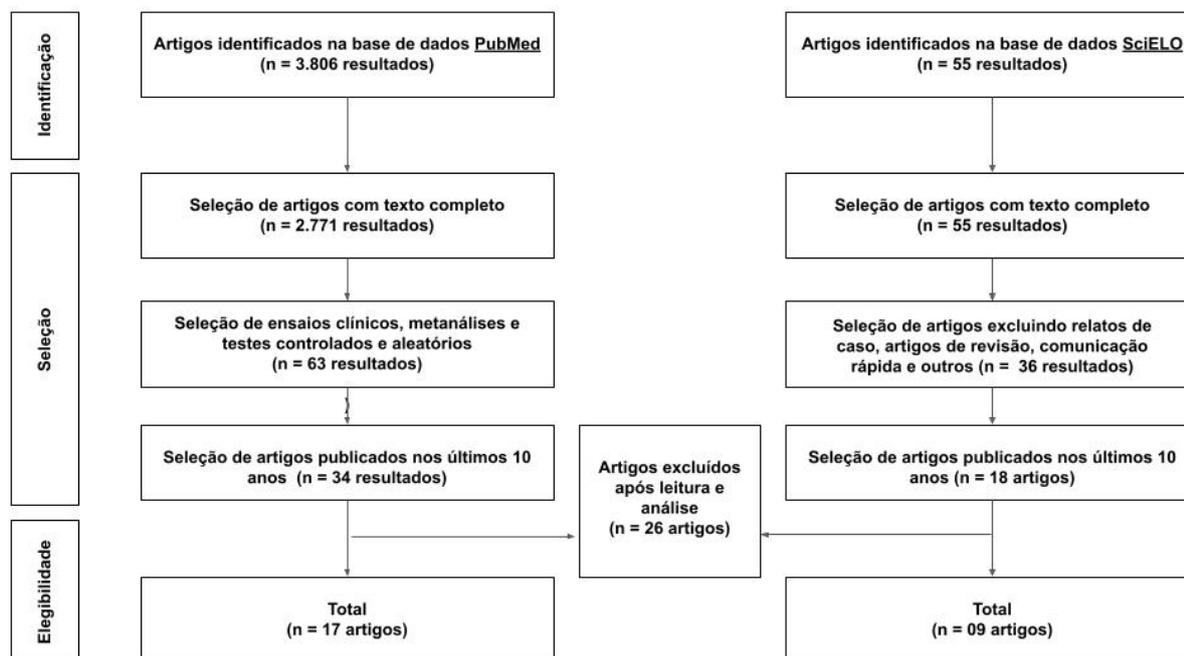
O presente estudo trata-se de uma revisão integrativa, na qual foram utilizadas as bases de dados SciELO e PubMed (Medline). Nessas bases de dados, foram realizadas buscas avançadas utilizando os idiomas inglês e português, utilizando-se os seguintes Descritores em Ciências da Saúde (DeCS): “Systemic Lupus Erythematosus”, “Lupus Eritematoso Sistêmico”, “Pregnancy”, “Gestação”, “Antiphospholipid Syndrome” ou “Síndrome do Anticorpo Antifosfolípide”. Na estrutura da presente equação de busca foram utilizados os operadores booleanos “AND” e “OR”.

Para buscas dos artigos elegíveis para presente revisão integrativa utilizamos os seguintes critérios de inclusão: (I) Ensaios Clínicos Randomizados; (II) Ensaios Clínicos; (III) Meta-Análises; (IV) Artigos publicados nos últimos 10 anos com texto completo disponível nos idiomas inglês e português. A partir da leitura dos títulos e resumos, foram excluídos desta revisão os artigos que atendiam aos seguintes critérios de exclusão: (I) Artigos que não envolvessem Lúpus eritematoso sistêmico ou síndrome do anticorpo antifosfolípide no período gestacional e (II) Artigos que não abordassem as implicações diretas do lúpus eritematoso sistêmico, ou do tratamento deste, no período gestacional ou neonatal. Em seguida, foram extraídos dos artigos incluídos dados sobre a epidemiologia, fisiopatologia, manifestações clínicas, diagnóstico e manejo da doença.

3. Resultados

A partir da busca avançada e após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, foram selecionados 26 estudos, conforme descrito na Figura 1. Tais estudos foram relacionados aos respectivos objetivos, ano de publicação, autoria, tipo de estudo, descrição da amostra analisada e principais resultados de cada estudo, conforme demonstrado na Tabela 1 a seguir:

Figura 1: Fluxograma de processo de identificação e seleção de artigos.



Fonte: Autores, com base na metodologia aplicada na pesquisa.

Tabela 1. Artigos selecionados para a revisão integrativa da literatura.

Autor/Ano	Título	Objetivo	Tipo de estudo	Descrição da amostra	Principais resultados
Hernandez <i>et al.</i> , 2013	<i>Utilidad del Consejo preconcepcional en enfermedades reumáticas autoinmunes</i>	Estudar a utilidade do aconselhamento pré-concepcional em gestantes com doenças reumáticas.	Revisão de literatura	39 artigos	É recomendado direcionar esforços para proporcionar e aumentar as ações de promoção e prevenção da saúde voltadas a esse grupo.
Ideguchi <i>et al.</i> , 2013	<i>Pregnancy Outcomes in Japanese Patients with SLE: Retrospective Review of 55 Pregnancies at a University Hospital</i>	Entender como o LES e seu tratamento afetam os resultados da gravidez.	Estudo retrospectivo	55 gestações em 41 gestantes com LES	É necessário fornecer informações adequadas às mães com LES antes da gravidez. Mulheres com SAF ou hipocomplementemia devem ser acompanhadas com atenção especial.
Sabat <i>et al.</i> , 2014	<i>Embarazadas con lupus eritematoso sistémico en el hospital Clínico Regional de Concepción, Chile</i>	Caracterizar gestantes com LES há 10 anos no Hospital Clínico Regional de Concepción.	Estudo descritivo retrospectivo	49 gestações em 21 gestantes com LES	A educação sobre a gravidez em pacientes com LES é importante. Essas pacientes devem ser aconselhadas a planejar a gravidez em um período de inatividade, além de check-ups frequentes para detectar precocemente quaisquer complicações.
Qian <i>et al.</i> , 2015	<i>The Effects of Bromocriptine on Preventing Postpartum Flare in Systemic Lupus Erythematosus Patients from South China</i>	Avaliar a eficácia da bromocriptina na prevenção da exacerbação do LES pós-parto.	Estudo clínico randomizado controlado	76 gestantes com LES, 38 em uso de bromocriptina e 38 no grupo controle	Dois semanas de tratamento com bromocriptina oral em pacientes com LES pós-parto podem aliviar a hiperprolactinemia e hiperestrogenemia e podem ser benéficas na prevenção da recaída da doença.
Kaplan <i>et al.</i> , 2016	<i>Reproductive outcomes following hydroxychloroquine use for autoimmune diseases: a systematic review and meta-analysis</i>	Determinar se o uso gestacional de hidroxiquina (HCQ) para doenças autoimunes leva a um aumento no risco de resultados adversos na gravidez.	Revisão sistemática e metanálise	08 estudos	A exposição pré-natal a HCQ em casos de doença autoimune não parece aumentar o risco de desfechos adversos na gravidez, exceto a taxa de aborto espontâneo, que pode estar associada à atividade da doença de base e necessita de investigação adicional.
Beneventi <i>et al.</i> , 2016	<i>Connective tissue diseases and autoimmune thyroid disorders in the first trimester of pregnancy</i>	Investigar as taxas e coexistência de doenças autoimunes da tireoide e do tecido conjuntivo (DTC) durante o primeiro trimestre da gravidez e sua influência no resultado da gravidez.	Estudo Coorte	3852 Mulheres rastreadas, sendo 5 gestantes com les	existe associação entre autoanticorpos reumáticos e tireoidianos durante a gravidez. Os anticorpos da tireoide podem aumentar o risco de resultado adverso da gravidez associado a doenças do tecido conjuntivo.
Oliveira <i>et al.</i> , 2017	<i>Marcadores séricos para trombofilia em gestantes com lúpus eritematoso sistémico</i>	Determinar a frequência e a associação entre LES em gestantes e a ocorrência de marcadores séricos para trombofilias hereditárias e adquiridas no grupo de gestantes estudadas.	Estudo Caso-Control	57 GESTANTES ESTUDADAS, SENDO 25 GESTANTES COM LES	encontrou-se trombofilia em 72% das mulheres com les e em 6% do grupo-controle. Também foi encontrada associação importante entre a presença de les e marcadores séricos para trombofilia hereditária/anticorpos antifosfolípide.

Wei <i>et al.</i> , 2017	<i>Systemic lupus erythematosus and risk of preterm birth: a systematic review and meta-analysis of observational studies</i>	Identificar a associação entre lúpus eritematoso sistêmico (LES) e parto prematuro	Metanálise	24 estudos, 2.448 pacientes com LES e 3.753 gestações, 870 controles e 2.145 gestações	Observou-se maior risco de parto prematuro para mulheres com LES, LES ativo, nefrite lúpica e nefrite lúpica ativa em relação ao grupo-controle. Adicionalmente, percebeu-se maior risco de prematuridade para aquelas mulheres com doença ativa.
Bundhun <i>et al.</i> , 2017	<i>Impact of systemic lupus erythematosus on maternal and fetal outcomes following pregnancy: A meta-analysis of studies published between years 2001–2016</i>	Mostrar sistematicamente o impacto do LES nos desfechos maternos e fetais após a gravidez.	Metanálise	11 estudos totalizando 529.778 participantes	Observou-se maior ocorrência de operação cesariana, pré-eclâmpsia, abortamento espontâneo e doença tromboembólica em gestantes portadoras de LES. Adicionalmente, percebeu-se maior incidência de natimortalidade, prematuridade e necessidade de internação em UTI para os neonatos filhos de mulheres portadoras de LES.
Santos <i>et al.</i> , 2017	<i>Antiphospholipid syndrome and recurrent miscarriage: A systematic review and meta-analysis</i>	Compreender o diagnóstico e sua contribuição para o acompanhamento da SAAF em mulheres com abortos espontâneos de repetição	Revisão sistemática e metanálise	09 estudos	Relatou-se uma associação positiva entre abortamento recorrente e a presença de anticorpos antifosfolípide.
Guillotina <i>et al.</i> , 2018	<i>Hydroxychloroquine for the prevention of fetal growth restriction and prematurity in lupus pregnancy: A systematic review and meta-analysis</i>	Avaliar o impacto da exposição ao HCQ na prematuridade e RCIU durante a gravidez em mulheres com LES.	Revisão sistemática e metanálise	6 estudos totalizando 870 gestações	Não se encontrou diferença significativa, no que diz respeito a RCIU e prematuridade, entre os grupos portadores de LES e os grupos-controle.
Bundhun <i>et al.</i> , 2018	<i>Arterial/venous thrombosis, fetal loss and stillbirth in pregnant women with systemic lupus erythematosus versus primary and secondary antiphospholipid syndrome: a systematic review and meta-analysis</i>	Comparar sistematicamente trombose arterial/venosa, perda fetal e natimorto em gestantes com lúpus eritematoso sistêmico (LES), síndrome antifosfolípide primária e síndrome antifosfolípide secundária.	Revisão sistemática e metanálise	941 gestantes, sendo 556 gestantes com LES	A presença de SAAF primária ou secundária foi associada a maior risco de perda fetal, natimortalidade e trombose em comparação à presença isolada de LES.
Naseri <i>et al.</i> , 2018	<i>Systemic lupus erythematosus and pregnancy: a single-center observational study of 69 pregnancies</i>	Avaliar os efeitos da gravidez em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico (LES).	Estudo coorte retrospectivo	69 gestações em 58 gestantes com LES	Novos surtos de LES foram mais comuns em pacientes com doença renal prévia e durante o terceiro trimestre gestacional e puerpério. Adicionalmente, observou-se que a prematuridade foi a principal complicação nos neonatos.
Arietti <i>et al.</i> , 2018	<i>Levels of anti-anexinal antibodies A5 and manifestations of obstetric primary antiphospholipid syndrome</i>	Analisar os níveis de IgG e IgM anti-Anx A5 em mulheres com SAF obstétrica primária com diferentes complicações	Estudo comparativo, descritivo e transversal	49 gestantes com LES	Os níveis de IgG e IgM anti-Anx A5 estavam reduzidos, mostrando um aumento significativo dos níveis de IgG nos pacientes com SAF em comparação com o grupo controle. Esses achados podem sugerir uma relação entre anticorpos anti-Anx A5 e SAF obstétrica.

Xu <i>et al.</i> , 2019	<i>The association between antiphospholipid antibodies and late fetal loss: A systematic review and meta-analysis</i>	Identificar e analisar as publicações recentes para entender melhor a associação entre aPL e perda fetal tardia.	Revisão sistemática e metanálise	19 estudos envolvendo 10.265 casos	Os resultados não mostraram associação estatisticamente significativa entre anticorpos anticardiolipina e perda fetal tardia. Anticorpos anti-beta2 glicoproteína 1 mostraram uma associação significativa com perda fetal tardia.
Pannu <i>et al.</i> , 2019	<i>Altered tregs and oxidative stress in pregnancy associated lupus</i>	Determinar o nível de CD4 + e CD8 + Tregs e estresse oxidativo em pacientes grávidas com lúpus.	ESTUDO PROSPECTIVO	20 PACIENTES, SENDO 10 GESTANTES COM LES	Tregs cd8 + elevadas e tregs cd4 + diminuídas foram observadas em pacientes grávidas com lúpus. O estresse oxidativo aumentou significativamente à medida que as atividades das enzimas antioxidantes e o nível de glutatona diminuíram. Houve um aumento substancial na quantidade de lipídios peroxidados.
Liu <i>et al.</i> , 2019	<i>Pregnancy outcomes in patients with primary antiphospholipid syndrome</i>	Comparar sistematicamente os resultados da gravidez (ambos materno e fetal) em pacientes com SAAF.	Revisão sistemática e metanálise	212.954 participantes, sendo 770 gestantes com SAF	A hipertensão induzida pela gravidez foi significativamente maior em mulheres com SAF. Os riscos de perda fetal, aborto, trombose e parto prematuro também foram significativamente maiores em mulheres com SAF.
Dong <i>et al.</i> , 2019	<i>Risk of gestational diabetes mellitus systemic lupus erythematosus: a systematic review and meta-analysis</i>	Determinar a relação entre DMG e gravidez com LES.	Revisão sistemática e metanálise	3.432 gestantes, sendo 248 gestantes com DMG	O risco de DMG não aumentou significativamente em pacientes com LES em comparação com os controles. No entanto, identificou-se que o uso de glicocorticóides e anticorpos anti-DNA dupla fita positivos de pacientes com LES foram positivamente associados ao risco de DMG.
Tektonidou <i>et al.</i> , 2019	<i>Management of thrombotic and obstetric antiphospholipid syndrome: a systematic literature review informing the EULAR recommendations for the management of antiphospholipid syndrome in adults</i>	Mostrar sistematicamente as recomendações da EULAR para o manejo da SAAF em adultos.	Revisão sistemática	188 artigos	Foi demonstrado o efeito protetor da aspirina em baixas doses (LDA) contra trombose em indivíduos com perfil de anticorpos antifosfolípides (aPL) de alto risco sem SAF trombótica ou obstétrica prévia. O tratamento combinado com LDA e heparina foi mais eficaz do que LDA sozinho em vários tipos de SAF obstétrica.
Unlu <i>et al.</i> , 2019	<i>The impact of systemic lupus erythematosus on the clinical phenotype of antiphospholipid antibody-positive patients: results from the antiphospholipid syndrome alliance for clinical trials and international clinical database and repository</i>	Comparar as características clínicas, laboratoriais e de tratamento de paciente aPL-positivos com LES com pacientes aPL-positivo sem LES.	Estudo multicêntrico prospectivo	672 pacientes, sendo 197 com LES	O diagnóstico de LES em pacientes com aPL persistentemente positivo está associado a uma frequência aumentada de trombocitopenia, anemia hemolítica, baixos níveis de complemento e IgA positivo anticorpos anti-β2 GPI. A frequência de trombozes arteriais e venosas (incluindo recorrentes), bem como a morbidade da gravidez foi semelhante nos 2 grupos.
Friedman <i>et al.</i> , 2020	<i>Electrocardiographic QT Intervals in Infants Exposed to Hydroxychloroquine Throughout Gestation</i>	Avaliar qualquer potencial cardiotoxicidade fetal/neonatal após exposição à hidroxiquinona ao longo da gestação.	Estudo prospectivo	45 gestações	Não houve correlação entre os níveis de hidroxiquinona no sangue do cordão umbilical e o QTc neonatal ou a média dos valores de hidroxiquinona obtidos ao longo de cada gravidez individual e o QTc. 5 neonatos tiveram prolongamento do QTc > 2 SD acima dos controles saudáveis históricos, mas os ECGs eram normais.

Min <i>et al.</i> , 2020	<i>New Benefits of Hydroxychloroquine in Pregnant Women with Systemic Lupus Erythematosus: A Retrospective Study in a Tertiary Center</i>	Determinar os resultados da gravidez em mulheres com lúpus eritematoso sistêmico (LES) que foram tratadas com hidroxiclороquina em um centro terciário.	Estudo retrospectivo	82 gestantes com LES, com 47 no grupo hidroxiclороquina e 35 no grupo não-hidroxiclороquina	No grupo hidroxiclороquina, houve mais gestações com acometimento musculoesquelético, peso médio neonatal maior e duração prolongada da gravidez. No grupo não hidroxiclороquina, houve mais abortos recorrentes, maior incidência de hipertensão e diabetes mellitus gestacional e doença médica concomitante. O uso de hidroxiclороquina durante a gravidez foi protetor contra hipertensão, e a idade gestacional no parto teve efeito significativo sobre o peso ao nascer neonatal. No entanto, a duração da doença teve um efeito negativo significativo sobre o peso ao nascer neonatal.
Dong <i>et al.</i> , 2019	<i>Preeclampsia in systemic lupus erythematosus pregnancy: a systematic review and meta-analysis</i>	Avaliar sistematicamente a associação entre pré-eclâmpsia e LES.	Revisão sistemática e metanálise	10 estudos envolvendo 6.389 gestantes com LES e 9.456.160 controles	Mulheres grávidas com LES têm risco significativamente aumentado de pré-eclâmpsia em comparação com controles saudáveis.
He e Wei, 2020	<i>Maternal and fetal complications associated with systemic lupus erythematosus: an updated meta-analysis of the most recent studies (2017–2019)</i>	Avaliar sistematicamente as complicações maternas e fetais associadas ao LES usando os estudos mais recentes (2017–2019) para obter um resultado atualizado da situação atual.	Metanálise	8.812.272 participantes, sendo 9.696 gestantes com LES	Pré-eclâmpsia/eclâmpsia, risco aumentado de natimorto e perda fetal, aborto e risco para cesariana devido a complicações foram significativamente maiores em gestantes com LES. Complicações fetais incluindo parto prematuro, bebês pequenos para a idade gestacional e bebês com baixo peso ao nascer, risco de recém-nascidos ser admitido na UTI neonatal, recém-nascidos com APGAR <7 em 1 minuto e 5 minutos, também foram significativamente maiores em recém-nascidos de mães com LES.
Walter <i>et al.</i> , 2021	<i>Pregnancy outcome predictors in antiphospholipid syndrome: A systematic review and meta-analysis</i>	Identificar e avaliar a magnitude do efeito dos preditores de desfechos gestacionais em mulheres com síndrome antifosfolípide (SAF) por meio de revisão sistemática e metanálise.	Revisão sistemática e metanálise	27 registros incluídos	Trombose prévia foi associada a uma diminuição do risco de nascidos vivos, aumento da mortalidade neonatal, aumento do risco de trombose pré-natal ou pós-parto e aumento do risco de parto de um recém-nascido PIG. Categoria laboratorial I foi associado a risco diminuído de nascidos vivos, um risco aumentado de PIG e parto prematuro. Pacientes com LAC positivo apresentaram risco aumentado de pré-eclâmpsia, PIG e parto prematuro.
Liu <i>et al.</i> , 2021	<i>Effect of hydroxychloroquine on preeclampsia in lupus pregnancies: a propensity score-matched analysis and meta-analysis</i>	Investigar se o HCQ tem efeito na prevenção da pré-eclâmpsia e outros resultados entre a gravidez lúpica.	Estudo de coorte retrospectivo	119 gestantes com LES	Hidroxiclороquina não aumentou o risco de ruptura prematura de membranas, sangramento durante a gravidez, pré-eclâmpsia, sofrimento intrauterino, idade gestacional ao parto, parto prematuro e hemorragia pós-parto. Não houve associação significativa entre o tratamento com HCQ e a prevenção da pré-eclâmpsia.

Fonte: Autores, com base nas referências selecionadas para a revisão integrativa.

4. Discussão

Complicações Maternas

Pré-eclâmpsia e eclâmpsia

A pré-eclâmpsia é uma complicação específica da gravidez responsável por morbidades maternas e neonatais importantes, sendo considerada, por diversos autores, como grave. De acordo com Dong e colaboradores (2020), a pré-eclâmpsia apresentou maior incidência em gestantes com LES, com taxas que variam entre 4,45% e 25,37%. A eclâmpsia também apresentou taxas significativamente maiores em pacientes com LES (risco relativo: 3.38), de acordo com He e Wei (2020), juntamente com a perda fetal (risco relativo: 16.49) e os abortamentos (risco relativo: 4.70) (Bundhun, Soogund & Huang, 2017; Dong et al., 2020; He & Wei, 2020).

Foi detectado, ainda, que as gestantes com LES que apresentam pré-eclâmpsia são mais propensas ao aumento da atividade do IFN- α circulante antes do início do quadro clínico da patologia. Concluiu-se, portanto, que os níveis mais elevados do IFN- α estão intimamente ligados ao aumento da incidência de pré-eclâmpsia nessas pacientes (Dong et al., 2020).

Doenças tromboembólicas

Outra complicação materna em gestantes com LES é a ocorrência de eventos tromboembólicos (Bundhun, Soogund & Huang, 2017; Bundhun, Soogund & Huang, 2018; Oliveira et al., 2017). Associa-se tal questão ao fato de a gestação, por si só, já alterar os níveis de fatores de coagulação como proteína S, fibrinogênio e fator II e IV, aumentando em até cinco vezes a ocorrência de algum episódio tromboembólico (Oliveira et al., 2017).

Na população geral portadora de lúpus eritematoso sistêmico, é relatada a prevalência de anticorpos anticardiolipina (12 a 44%), anticoagulante lúpico (15 a 34%) e anticorpo anti- β 2-Glicoproteína I (10-10%) (Bundhun, Soogund & Huang, 2018; Oliveira et al., 2017). Tal questão associa-se a uma maior frequência de trombose e de perdas gestacionais pelo desenvolvimento de insuficiência placentária (Bundhun, Soogund & Huang, 2018). A presença de anticorpos antifosfolípidos, relatada em até um terço das gestantes portadoras de LES, também estaria relacionada com uma maior propensão ao desenvolvimento de eventos tromboembólicos, conferindo um pior prognóstico para a gestação (Bundhun, Soogund & Huang, 2018; Oliveira et al., 2017). Assim, identificar esses marcadores para trombofilia se mostra útil, clinicamente, para distinguir quais pacientes possuem maior risco de complicações obstétricas (Oliveira et al., 2017).

Síndrome do anticorpo antifosfolípide

Atualmente, é bem estabelecido que o perfil imunológico dos pacientes portadores de LES é heterogêneo, o que, por sua vez, associa-se à variedade de apresentação da doença. Nesse sentido, estima-se que até 50% da população com LES apresentam o anticorpo antifosfolípide (aPL), com apenas uma minoria desenvolvendo a síndrome do anticorpo antifosfolípide (SAAF). Entretanto, em um contexto de gestação, tal questão torna-se ainda mais relevante, visto que a associação entre o lúpus, a positividade do anticorpo e a presença da SAAF aumenta significativamente a chance de desenvolvimento de complicações fetais e perinatais (Naseri et al., 2018).

A SAAF é uma condição autoimune relacionada a eventos trombóticos e/ou morbidade na gestação em associação a presença de anticorpos antifosfolípidos (da Silva Santos et al., 2017; Tektonidou et al., 2019). Dentre as imunoglobulinas presentes na SAAF, as principais encontradas são a anticardiolipina (aCLs), o anticoagulante lúpico (LA) e o anti- β 2 glicoproteína-I (a β 2GPI) (da Silva Santos et al., 2017). Quando associada ao LES, a SAAF impacta na apresentação clínica e no prognóstico das pacientes durante a gravidez (Unlu et al., 2019).

O reconhecimento da SAAF obstétrica e seu adequado manejo possibilita a prevenção de complicações e eventos

trombóticos durante a gestação e no puerpério (Arietti et al., 2018). Dentre as complicações que podem ocorrer em gestantes com SAAF, citam-se abortamentos recorrentes, retardo no crescimento intrauterino, prematuridade, descolamento prematuro de placenta e pré-eclâmpsia (Arietti et al., 2018). Os abortamentos recorrentes associados a SAAF possuem etiologia desconhecida em cerca de 50% dos casos (da Silva Santos et al., 2017).

De acordo com a meta-análise feita por Liu e Sun (2019), na qual foram comparados os resultados maternos e fetais de pacientes com SAAF, as taxas de hipertensão arterial induzidas pela gravidez, perda fetal, aborto, trombose e parto prematuro foram significativamente mais altas nas mulheres com a síndrome em questão. O descolamento prematuro de placenta e embolismo pulmonar, por sua vez, não apresentaram um aumento considerado significativo nessas mulheres. Quanto aos desfechos neonatais, aponta-se que a mortalidade neonatal, recém-nascidos pequenos para a idade gestacional, prematuridade e recém-nascidos admitidos à UTI também obtiveram elevação importante nas pacientes com SAAF (Liu & Sun, 2019).

Buscando estabelecer o risco para desfechos gestacionais adversos entre as pacientes com SAAF em relação às portadoras de LES (sem anticorpos antifosfolípides), os resultados apresentados por Bundhun, Soogund e Huang (2018) revelaram que a ocorrência de trombose arterial e venosa, perda gestacional e natimortalidade em pacientes com SAAF foram mais altas quando comparadas às pacientes com LES. No entanto, não houve diferença significativa quanto à frequência de recém-nascidos pequenos para a idade gestacional ou de partos prematuros (Bundhun, Soogund & Huang, 2018).

Avaliando individualmente os anticorpos anticardiolipina (aCL), o anti- β 2-Glicoproteína I (aB2GPI) e o anticoagulante lúpico (LA), evidências demonstram que existe uma variação entre o risco de ocorrência de perda gestacional tardia de acordo com os anticorpos antifosfolípides detectados em testes, concluindo-se que, dentre tais anticorpos, o LA apresentou maior valor preditor a esse e outros desfechos adversos, como pré-eclâmpsia, eclâmpsia e parto prematuro (Xu et al., 2019). Relata-se, ainda, que pacientes com LES que apresentam positividade para o aCL possuem trombocitopenia persistente, anemia hemolítica autoimune, baixo componente de complemento C3 e C4 e positividade de anticorpo anti- β 2 glicoproteína-I (aB2GPI) (Unlu et al., 2019).

Em consonância com os estudos já citados, Walter et al. (2021) inferem que episódio de trombose prévia, positividade dupla ou tripla para anticorpos antifosfolípides e positividade do LA são os preditores principais de resultados adversos da gravidez, podendo tais preditores serem utilizados na avaliação do risco gestacional individual das mulheres gestantes ou que desejam a concepção (Walter et al., 2021).

Desfecho cirúrgico e relacionado ao parto

Outra complicação materna referente ao parto em gestantes com LES é o risco aumentado de cesariana (Bundhun, Soogund & Huang, 2017; He & Wei, 2020). Normalmente, opta-se pela cesariana quando ocorrem complicações com a mãe ou com o feto, ou quando o parto vaginal é prejudicial. Dessa forma, frente a uma maior chance de complicações, sejam maternas ou fetais, decorrentes, principalmente, da atividade da doença, a operação cesariana é significativamente mais relatada em gestantes com LES quando comparada com gestantes não portadoras da doença (He & Wei, 2020).

Quanto à via de parto, percebe-se que as gestantes com LES têm risco aumentado de passarem pela operação cesariana (Bundhun, Soogund & Huang, 2017; He & Wei, 2020). Habitualmente, opta-se pela cesariana quando ocorrem complicações com a mãe ou com o feto, ou, ainda, quando o parto vaginal pode oferecer riscos. Dessa forma, frente a uma maior chance de complicações, sejam maternas ou fetais, decorrentes principalmente da atividade da doença, tem sido observado que as taxas de operação cesariana são significativamente maiores em gestantes com LES do que naquelas que não são portadoras da doença (He & Wei, 2020).

Desenvolvimento de doenças metabólicas

Ao longo da última década, as doenças do tecido conjuntivo têm sido intimamente associadas às doenças da tireoide. Nesse contexto, o estudo de coorte realizado por Beneventi e colaboradores (2016) demonstrou que as mulheres com o diagnóstico de doenças do tecido conjuntivo no primeiro trimestre de gestação tinham maior prevalência de autoanticorpos anti-TPO e anti-Tg em relação às não portadoras de colagenoses. Tal questão justificaria um procedimento de triagem para diversos anticorpos entre essas mulheres no início da gestação, visto que sua presença pode aumentar, de forma independente, o risco de resultados adversos, como as complicações já abordadas.

Por outro lado, há estudos que buscam estabelecer uma relação entre diabetes mellitus gestacional (DMG) e lúpus eritematoso sistêmico na gestação. Postula-se que pacientes com LES possuem um risco elevado de desenvolver DMG e que tal questão baseia-se na relação entre os microambientes autoimunes e a incidência desta. Entretanto, essa relação ainda não é consenso na literatura. Nesse contexto, em sua revisão sistemática e metanálise, Dong et al. (2019) trazem que o uso de glicocorticóides está associado positivamente ao risco de DMG em pacientes com LES, sendo recomendado o uso restrito ao mínimo de esteróides durante a gestação. Além disso, o estudo também demonstra que há uma relação entre a positividade do anti-ds-DNA e o risco de DMG em paciente com LES (Dong et al., 2019).

Complicações Fetais e Neonatais

Dentre as complicações trazidas pela exacerbação do LES na gestação, citam-se as maiores taxas de natimortalidade, prematuridade, bebês pequenos para a idade gestacional, admissão em UTI neonatal e lactentes com apgar de 1 e 5 minutos desfavoráveis (menor que 7) (Bundhun, Soogund & Huang, 2017; Wei et al., 2017). A atividade da doença possui íntima relação com a ocorrência de prematuridade que, por sua vez, é a principal complicação observada nos recém-nascidos (Naseri et al., 2017). Tal desfecho pode, ainda, resultar em retardo no desenvolvimento e imaturidade pulmonar do neonato (He & Wei, 2020).

Postula-se que a maior ocorrência de prematuridade está associada à ativação materna do eixo hipotálamo-hipófise, o que levaria a um aumento do hormônio liberador da corticotrofina (CRH). Por outro lado, a inflamação local e sistêmica proporcionadas pelo LES poderiam induzir o parto prematuro a partir da liberação de citocinas, prostaglandinas e hipocomplementenemia. Além disso, os níveis de estradiol, usualmente mais baixos em mulheres com LES, assim como a utilização de prednisona oral, também estariam associados a um maior risco de parto prematuro (He & Wei, 2020).

Relata-se, ainda, maiores taxas de abortamento espontâneo nessa população (Bundhun, Soogund & Huang, 2017). Os altos níveis de anticorpos antifosfolípidos seriam um dos agentes capazes de provocar abortos espontâneos, o que sugere uma relação entre tais anticorpos, dificuldade de implantação do embrião e ocorrência de trombose da vasculatura placentária (He & Wei, 2020).

No que diz respeito ao tempo, o prolongamento da atividade da doença foi considerado um fator predisponente a menores taxas de nascidos vivos em gestantes com LES (Bundhun, Soogund & Huang, 2017). Por fim, há estudos que relatam maior probabilidade de perda fetal, bebês pequenos para a idade gestacional, asfixia neonatal e prematuridade em pacientes que vivenciam a exacerbação do lúpus durante a gravidez em comparação com pacientes com a doença inativa, evidenciando a importância do manejo adequado dessas pacientes durante a gravidez (Wei et al., 2017).

Impactos da Gestação na Atividade do LES

Em um estudo de coorte retrospectivo realizado na cidade de Campinas, em São Paulo, Naseri e colaboradores (2018) analisaram a atividade do LES durante 69 gestações em 58 mulheres. Na pesquisa, percebeu-se que houve reativação da doença em 39,2% das gestações. Tal reativação foi mais evidente no segundo e terceiro trimestre de gestação (11,6 e 23,2%,

respectivamente) e manifestou-se, principalmente, por alterações cutâneas e hematológicas. Além disso, observou-se que o envolvimento renal esteve associado à reativação da doença, acontecendo em 24,6% das gestações e sendo relatado de forma concomitante à reativação do LES em 66% dos casos.

Apesar das taxas significativas de reativação do LES durante a gestação citadas no estudo anterior, tal relação ainda é controversa. Sabat e colaboradores (2014), por exemplo, defendem que a taxa de reativação do LES em mulheres grávidas varia entre 7 e 33%, valores que seriam semelhantes em portadoras de LES fora do período gestacional.

Uso de Medicamentos

O tratamento do LES inclui medidas farmacológicas e não farmacológicas, devendo ser individualizado e baseado em uma decisão compartilhada entre clínico e paciente. De maneira geral, a terapia medicamentosa imunossupressora inicia-se de forma mais intensa, uma vez que visa ao controle da atividade da doença, para, em seguida, ser continuada em menor intensidade, visando à prevenção de relapsos.

Hidroxicloroquina

A hidroxicloroquina (HCQ), um derivado hidroxila da cloroquina, é um agente antimalárico amplamente utilizado no tratamento do LES e de diversas outras doenças autoimunes. Isso se deve ao fato da HCQ diminuir a frequência de surtos da doença e o risco de complicações, sendo benéfica para a manutenção da remissão em pacientes com LES e considerada como primeira escolha no tratamento destes (Kaplan et al., 2016; Rahman et al., 2020).

Por ser um medicamento capaz de atravessar a placenta, a segurança da HCQ é bastante avaliada e, durante a gestação, o seu uso provou ser seguro tanto para a mãe quanto para o feto. É constatado que o uso da HCQ não está associado ao aumento significativo nas taxas de malformações congênitas, cardiovasculares, de sistema nervoso e geniturinárias em fetos de gestantes expostas ao medicamento. Kaplan e colaboradores (2016), em meta-análise, não detectaram aumentos significativos nas taxas de natimortos, prematuridade e baixo peso ao nascer. Entretanto, houve aumento significativo na taxa de aborto espontâneo em pacientes expostas à hidroxicloroquina (Kaplan et al., 2016; Liu et al., 2021).

Adicionalmente, Guillotin e colaboradores (2018) sugerem, em meta-análise, que o uso da HCQ não tem impacto na prevenção da restrição do crescimento fetal e parto prematuro em gestantes com LES. Porém, sugere-se que a HCQ pode reduzir a ocorrência de bloqueio cardíaco congênito em fetos expostos a anticorpos maternos anti-Ro/SSA, em especial em gestantes que já tiveram um filho com bloqueio cardíaco congênito (Guillotin et al., 2018).

Já os efeitos antioxidante, anti-inflamatório e vasculoprotetor da HCQ foram considerados benéficos na prevenção da pré-eclâmpsia, porém sendo uma questão não confirmada em meta-análise de Liu e colaboradores (2021), os quais verificaram que o uso da HCQ durante a gravidez não aumenta ou diminui o risco de pré-eclâmpsia em gestantes com LES (Liu et al., 2021).

Outras implicações pré-natais analisadas foram a menor incidência do diabetes gestacional e de doença hipertensiva durante a gestação de pacientes com LES em uso de HCQ. Rahman e colaboradores (2020) constataram o efeito hipoglicemiante e antidiabético da HCQ, demonstrando o impacto positivo da medicação. Em relação ao feto, o uso materno da HCQ foi associado, ainda, a uma menor incidência, no eletrocardiograma, de prolongamento do intervalo QTc infantil (Friedman et al., 2020; Rahman et al., 2020).

Bromocriptina

Muitas pacientes com LES, durante a gestação, apresentam exacerbação da doença no último trimestre e/ou no puerpério. Vários estudos mostram que essa exacerbação da doença está associada à hiperprolactinemia e hiperestrogenemia, pois durante

a gestação e lactação há o aumento dos níveis séricos de hormônios sexuais, em especial o estradiol e a prolactina. Qian e colaboradores (2015) trazem que o uso de bromocriptina, um inibidor da secreção de prolactina derivado do ergot que se liga aos receptores de dopamina (D2) em células lactotróficas normais ou adenomatosas, pode melhorar os escores SLEDAI em pacientes com LES com atividade leves a moderadas da doença durante a gestação. Outro ponto demonstrado no estudo é que o uso oral de bromocriptina por duas semanas no pós-parto pode evitar a hiperprolactinemia e hiperestrogenemia, além de diminuir os riscos de exacerbação do lúpus (Qian et al., 2015).

Alterações Laboratoriais e Danos Teciduais

Ressalta-se que, embora exista um instrumento proposto para classificar a atividade do lúpus na gestação, ainda não é consenso, na literatura, que a doença seja exacerbada pela gravidez. Por outro lado, as complicações impostas pela exacerbação do lúpus no período gestacional já são bem estabelecidas (SABAT et al., 2014). Observa-se, por exemplo, que gestantes com lúpus têm menor atividade de enzimas antioxidantes e glutatona, o que estaria associado a um maior estresse oxidativo nessas mulheres. Além disso, há diminuição de células T reguladoras CD4+ e aumento de CD8+, o que estaria associado às complicações maternas, fetais e neonatais destacadas no presente estudo (Pannu et al., 2019).

5. Conclusão

Percebe-se que com o advento de terapias mais efetivas para o tratamento do lúpus, a gestação para as mulheres portadoras da doença tem se tornado um processo cada vez mais seguro. Entretanto, o planejamento pré-concepcional e o monitoramento contínuo das condições maternas e fetais são aspectos essenciais para um bom prognóstico da gestação.

Embora haja uma nítida evolução no que diz respeito ao diagnóstico e tratamento do LES durante o período gestacional, é essencial salientar que tal comorbidade ainda constitui um fator de risco importante para desfechos maternos e fetais desfavoráveis. O diagnóstico de LES, somente, não estabelece uma contraindicação absoluta à gestação. Entretanto, é necessário orientar a paciente acerca dos riscos e cuidados fundamentais durante esta fase.

Além disso, algumas situações oferecem grande risco materno e/ou fetal, sendo, por isso, consideradas desaconselháveis à gestação. Cita-se a atividade lúpica atual ou há menos de 6 meses antes da concepção, acometimento renal, pulmonar ou cardíaco. Deste modo, para aquelas mulheres portadoras de LES com desejo de concepção, é recomendada a realização de aconselhamento pré-concepcional, sugerindo-se o adiamento da concepção até que haja inativação da doença por pelo menos 6 meses. Por fim, novos estudos que possibilitem a compreensão efetiva dos impactos que o LES traz ao período gestacional e neonatal, de maneira abrangente, são sugeridos pelos autores, além do impacto da terapia medicamentosa, visando a obtenção de novas evidências nesse contexto.

Referências

- Arietti, A. S., Pedano, V. C., Neme, V., Racca, A., Sotelo, V., Rozzatti, M. S., ... & Demarchi, M. (2018). Niveles de anticuerpos anti-anexina A5 y manifestaciones de síndrome antifosfolípido primario obstétrico. *Revista argentina de reumatología*, 29(4), 6-12.
- Aringer, M., & Johnson, S. R. (2020). Classifying and diagnosing systemic lupus erythematosus in the 21st century. *Rheumatology*, 59 (5), v4-v11.
- Beneventi, F., Locatelli, E., Caporali, R., Alpini, C., Lovati, E., Ramoni, V., ... & Spinillo, A. (2016). Connective tissue diseases and autoimmune thyroid disorders in the first trimester of pregnancy. *Journal of Reproductive Immunology*, 114, 32-37.
- Barber, M. R., Drenkard, C., Falasinnu, T., Hoi, A., Mak, A., Kow, N. Y., & Ramsey-Goldman, R. (2021). Global epidemiology of systemic lupus erythematosus. *Nature Reviews Rheumatology*, 17(9), 515-532.
- Bilodeau, C. C., & Rosene-Montella, K. (2019). Thromboembolic Disease in Pregnancy. *Cardiac Problems in Pregnancy*, 326-333.
- Bundhun, P. K., Soogund, M. Z. S., & Huang, F. (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*, 79, 17-27.

- Bundhun, P. K., Soogund, M. Z. S., & Huang, F. (2018). Arterial/venous thrombosis, fetal loss and stillbirth in pregnant women with systemic lupus erythematosus versus primary and secondary antiphospholipid syndrome: a systematic review and meta-analysis. *BMC Pregnancy and Childbirth*, 18(1), 1-13.
- da Silva Santos, T., Ieque, A. L., de Carvalho, H. C., Sell, A. M., Lonardoni, M. V. C., Demarchi, I. G., ... & Teixeira, J. J. V. (2017). Antiphospholipid syndrome and recurrent miscarriage: A systematic review and meta-analysis. *Journal of reproductive immunology*, 123, 78-87.
- Danchenko, N., Satia, J. A., & Anthony, M. S. (2006). Epidemiology of systemic lupus erythematosus: a comparison of worldwide disease burden. *Lupus*, 15(5), 308-318.
- De la Hera Madrazo, M., Cacho, P. M., Zarrabeitia, L. R., Rodríguez, L. Á., Haya, A., López-Hoyos, M., & Martínez-Taboada, V. M. (2022). Pregnancy and systemic lupus erythematosus in Spain: Has anything changed in the 21st century?. *Reumatología Clínica (English Edition)*, 18(1), 42-48.
- Del Carmen Zamora-Medina, M., Orozco-Guillén, O. A., Domínguez-Quintana, M., & Romero-Díaz, J. (2021). Systemic lupus erythematosus and pregnancy: Strategies before, during and after pregnancy to improve outcomes. *Revista Colombiana de Reumatología*, 28, 53-65.
- Dörner, T., & Furie, R. (2019). Novel paradigms in systemic lupus erythematosus. *The Lancet*, 393(10188), 2344-2358.
- Dong, Y., Dai, Z., Wang, Z., Wang, H., Yuan, F., Zhu, Y., Ye, D., & Wang, B. (2019). Risk of gestational diabetes mellitus in systemic lupus erythematosus pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *BMC pregnancy and childbirth*, 19(1), 179.
- Dong, Y., Yuan, F., Dai, Z., Wang, Z., Zhu, Y., & Wang, B. (2020). Preeclampsia in systemic lupus erythematosus pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Clinical Rheumatology*, 39(2), 319-325.
- Fan, Y., Hao, Y. J., & Zhang, Z. L. (2020). Systemic lupus erythematosus: year in review 2019. *Chinese medical journal*, 133(18), 2189-2196.
- Fanouriakis, A., Tziolos, N., Bertsiaris, G., & Boumpas, D. T. (2021). Update on the diagnosis and management of systemic lupus erythematosus. *Annals of the rheumatic diseases*, 80(1), 14-25.
- Fava, A., & Petri, M. (2019). Systemic lupus erythematosus: diagnosis and clinical management. *Journal of autoimmunity*, 96, 1-13.
- Finzel, S., Schaffer, S., Rizzi, M., & Voll, R. E. (2018). Pathogenese des systemischen Lupus erythematoses. *Zeitschrift für Rheumatologie*, 77(9), 789-798.
- Friedman, D. M., Kim, M., Costedoat-Chalumeau, N., Clancy, R., Copel, J., Phoon, C. K., ... & Buyon, J. P. (2020). Electrocardiographic QT intervals in infants exposed to hydroxychloroquine throughout gestation. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*, 13(10), e008686.
- Guillotin, V., Bouhet, A., Barnetche, T., Richez, C., Truchetet, M. E., Seneschal, J., ... & Acronim, F. H. U. (2018). Hydroxychloroquine for the prevention of fetal growth restriction and prematurity in lupus pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Joint Bone Spine*, 85(6), 663-668.
- He, W. R., & Wei, H. (2020). Maternal and fetal complications associated with systemic lupus erythematosus: an updated meta-analysis of the most recent studies (2017–2019). *Medicine*, 99(16).
- Ideguchi, H., Ohno, S., Uehara, T., & Ishigatsubo, Y. (2013). Pregnancy outcomes in Japanese patients with SLE: retrospective review of 55 pregnancies at a university hospital. *Clinical reviews in allergy & immunology*, 44(1), 57-64.
- Junior, L. G. C., Machado, G. B., de Figueiredo, E. T., & Faria, T. A. (2015). Lúpus eritematoso sistêmico diagnosticado durante a gestação: relato de caso. *Revista de Medicina*, 94(4), 289-293.
- Kahhale, S., Francisco, R. P. V., & Zugaib, M. (2018). Pré-eclâmpsia. *Revista de Medicina*, 97(2), 226-234.
- Kaplan, Y. C., Ozsarfaty, J., Nickel, C., & Koren, G. (2016). Reproductive outcomes following hydroxychloroquine use for autoimmune diseases: a systematic review and meta-analysis. *British journal of clinical pharmacology*, 81(5), 835-848.
- Kuhn, A., Bonsmann, G., Anders, H. J., Herzer, P., Tenbrock, K., & Schneider, M. (2015). The diagnosis and treatment of systemic lupus erythematosus. *Deutsches Ärzteblatt International*, 112(25), 423.
- Liu, L., & Sun, D. (2019). Pregnancy outcomes in patients with primary antiphospholipid syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Medicine*, 98(20).
- Liu, Y., Zhang, Y., Wei, Y., & Yang, H. (2021). Effect of hydroxychloroquine on preeclampsia in lupus pregnancies: a propensity score-matched analysis and meta-analysis. *Archives of Gynecology and Obstetrics*, 303(2), 435-441.
- Lopes, E. D. A., Balbi, G. G. M., Tektonidou, M. G., Pengo, V., Sciascia, S., Ugarte, A., ... & Andrade, D. (2021). Clinical and laboratory characteristics of Brazilian versus non-Brazilian primary antiphospholipid syndrome patients in AntiPhospholipid Syndrome Alliance for Clinical Trials and InternatiOnal Networking (APS ACTION) clinical database and repository. *Advances in Rheumatology*, 61.
- Manson, J. J., & Rahman, A. (2006). Systemic lupus erythematosus. *Orphanet journal of rare diseases*, 1, 6. <https://doi.org/10.1186/1750-1172-1-6>
- Naseri, E. P., Surita, F. G., Borovac-Pinheiro, A., Santos, M., Appenzeller, S., & Costallat, L. T. L. (2018). Systemic lupus erythematosus and pregnancy: a single-center observational study of 69 pregnancies. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetria*, 40, 587-592.
- Oliveira, V. M. D., Figueiró-Filho, E. A., Ferreira, C. M., & Pereira, E. F. D. V. (2017). Marcadores Séricos para Trombofilia em Gestantes com Lúpus Eritematoso Sistêmico. *Revista Brasileira de Saúde Materno Infantil*, 17, 833-842.

- Pannu, N., Singh, R., Sharma, S., Chopra, S., & Bhatnagar, A. (2019). Tregs alteradas e estresse oxidativo no lúpus associado à gravidez. *Avanços em Reumatologia*, 59.
- Pimentel-Quiroz, V. R., Bertoli, A. M., Ugarte-Gil, M. F., & Alarcón, G. S. (2021). Preconception, pregnancy, and lactation in systemic lupus erythematosus patients. *Revista Colombiana de Reumatología*, 28, 156-165.
- Prada Hernández, D. M., Oliva Rodríguez, J., Molinero Rodríguez, C., Gómez Morejón, J. A., Hernández Cuellar, M. V., & Gil Prada, J. (2013). Utilidad del Consejo pre-concepcional en enfermedades reumáticas autoinmunes. *Revista Cubana de Reumatología*, 15(2), 63-70.
- Pons-Estel, G. J., Alarcón, G. S., Scofield, L., Reinlib, L., & Cooper, G. S. (2010, February). Understanding the epidemiology and progression of systemic lupus erythematosus. In *Seminars in arthritis and rheumatism*, 39 (4), 257-268.
- Qian, Q., Liuqin, L., Hao, L., Shiwen, Y., Zhongping, Z., Dongying, C., ... & Yujin, Y. (2015). The effects of bromocriptine on preventing postpartum flare in systemic lupus erythematosus patients from South China. *Journal of immunology research*, 2015.
- Rahman, R. A., Tun, K. M., Atan, I. K., Said, M. S. M., Mustafar, R., & Zainuddin, A. A. (2020). New benefits of hydroxychloroquine in pregnant women with systemic lupus erythematosus: a retrospective study in a tertiary centre. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia*, 42, 705-711.
- Rodrigues, V. D. O., Soligo, A. D. G., & Pannain, G. D. (2019). Antiphospholipid antibody syndrome and infertility. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia*, 41, 621-627.
- Sabat, S., Vinet, M., Sanhueza, C., Galdames, A., Castro, I., & Caballero, A. (2014). Embarazadas con lupus eritematoso sistémico en el hospital Clínico Regional de Concepción, Chile. *Revista chilena de obstetricia y ginecología*, 79(1), 21-26.
- Silva, S. C. N., Alencar, B. R. D., Viduedo, A. D. F. S., Ribeiro, L. M., Ponce de Leon, C. G. R. M., & ScharDOSim, J. M. (2021). Manejo de pré-eclampsia grave no puerpério: validação de cenário para simulação clínica. *Revista Brasileira de Enfermagem*, 74.
- Smith, B. J. (2021). Systemic Lupus Erythematosus: A Complex, but Recognizable and Treatable Disease. *Physician Assistant Clinics*, 6(1), 61-73.
- Tektonidou, M. G., Andreoli, L., Limper, M., Tincani, A., & Ward, M. M. (2019). Management of thrombotic and obstetric antiphospholipid syndrome: a systematic literature review informing the EULAR recommendations for the management of antiphospholipid syndrome in adults. *RMD open*, 5(1), e000924.
- Tsokos G. C. (2011). Systemic lupus erythematosus. *The New England journal of medicine*, 365(22), 2110–2121.
- Unlu, O., Erkan, D., Barbhैया, M., Andrade, D., Nascimento, I., Rosa, R., ... & AntiPhospholipid Syndrome Alliance for Clinical Trials and InternatiOnal Networking Investigators. (2019). The impact of systemic lupus erythematosus on the clinical phenotype of antiphospholipid antibody–positive patients: results from the antiphospholipid syndrome alliance for clinical trials and international clinical database and repository. *Arthritis care & research*, 71(1), 134-141.
- Vilar, M. P., & Sato, E. I. (2002). Estimating the incidence of systemic lupus erythematosus in a tropical region (Natal, Brazil). *Lupus*, 11(8), 528-532.
- Walter, I. J., Haneveld, M. J. K., Lely, A. T., Bloemenkamp, K. W. M., Limper, M., & Kooiman, J. (2021). Pregnancy outcome predictors in antiphospholipid syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Autoimmunity Reviews*, 20(10), 102901.
- Wei, S., Lai, K., Yang, Z., & Zeng, K. (2017). Systemic lupus erythematosus and risk of preterm birth: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Lupus*, 26(6), 563-571.
- Xu, J., Chen, D., Duan, X., Li, L., Tang, Y., & Peng, B. (2019). The association between antiphospholipid antibodies and late fetal loss: A systematic review and meta-analysis. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*, 98(12), 1523–1533.
- Yazdany, J.; Davis, J. (2004). The role of CD40 ligand in systemic lupus erythematosus. *Lupus*, 13(5), 377-380.
- Zucchi, D., Elefante, E., Calabresi, E., Signorini, V., Bortoluzzi, A., & Tani, C. (2019). One year in review 2019: systemic lupus erythematosus. *Clinical and experimental rheumatology*, 37(5), 715–722.