

MANEJO TERAPÊUTICO MEDICAMENTOSO DO LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO NA GESTAÇÃO

Clara Beatriz Costa Souza*; Daniele Kelle Lopes de Araújo **; Milena Nunes Alves de Sousa***.

* Acadêmica de Medicina nas Faculdades Integradas de Patos .

** Docente Especialista nas Faculdades Integradas de Patos.

*** Doutora em Promoção de Saúde. Docente no Curso de Medicina das Faculdades Integradas de Patos.

*Autor para correspondência e-mail: clarabeatrizcs@hotmail.com

PALAVRAS-CHAVE

Lúpus Eritematoso Sistêmico
Gestação
Tratamento
Tratamento Farmacológico

KEYWORDS

Systemic Lupus Erythematosus
Pregnancy
Therapy
Drug Therapy

RESUMO: O estudo objetiva analisar as drogas de primeira escolha para manter a inatividade do Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) na gestação e para controlar possíveis “flares” provocadas pela exacerbação hormonal no período gestacional. Consiste em uma revisão integrativa de publicações indexadas na U.S. National Library of Medicine (PUBMED), Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e Scientific Electronic Library Online (SCIELO) e os artigos foram selecionados selecionados a partir dos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) lúpus eritematoso sistêmico, gestação e tratamento. Constatou-se que a redução das complicações do LES na gestação está relacionada com a inatividade da doença. Esse resultado pode ser alcançado através de medicações, dentre elas a hidroxiquina que é uma droga segura e eficiente na prevenção de atividade de doença e deve ser utilizada durante toda a gestação. Além disso, outras medicações podem ser usadas para tratar “flares” e outras comorbidades associadas. Esse tratamento deve ser realizado com um aconselhamento pré-natal, atendimento médico coordenado e unidade neonatal bem estruturada, para que assim, haja um controle de doença e desfechos positivos para mãe e feto.

DRUG THERAPEUTIC MANAGEMENT OF SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS IN PREGNANCY

ABSTRACT: The study aims to analyze drugs of first choice to maintain inactivity of systemic lupus erythematosus (SLE) during pregnancy and to control possible “flares” caused by hormonal exacerbation in the gestation period. It consists of an integrative review of publications indexed in the U.S. National Library of Medicine (PUBMED), Virtual Health Library (VHL) and Scientific Electronic Library Online (SCIELO) and the articles were selected from the Descriptors in Health Sciences (DeCS) systemic lupus erythematosus, pregnancy, and treatment. It was found that the reduction of SLE complications during pregnancy is related to be inactivity of the disease. This result can be achieved through medications, including hydroxychloroquine, which is a safe and efficient drug in preventing disease activity and should be used throughout pregnancy. In addition, other medications can be used to treat “flares” and other associated comorbidities. This treatment should be performed with prenatal counseling, coordinated medical care and a well-structured neonatal unit, so that there is a disease control and positive outcomes for mother and fetus.

Recebido em: 10/09/2021

Aprovação final em: 18/12/2021

DOI: <https://doi.org/10.25061/2527-2675/ReBraM/2022.v25i1.966>

INTRODUÇÃO

O lúpus eritematoso sistêmico (LES) é uma patologia crônica, autoimune e sistêmica. Caracteriza-se pela produção de autoanticorpos, formação e deposição de imunocomplexos, inflamação em diversos órgãos e dano tecidual. Acomete vários órgãos e sistemas, entre eles: articular, cutâneo, reticuloendotelial, gastrointestinal, hepático, cardíaco, pulmonar, renal, neurológico e ocular. Pode manifestar-se com períodos de atividade e remissão (BRASIL, 2013; KAMAL; KHAMASHTA, 2014; CARVALHO *et al.*, 2019).

Essa doença pode ocorrer em pessoas de qualquer idade, raça e sexo. No entanto, há uma prevalência maior no sexo feminino, principalmente entre 20 a 45 anos, com proporção de 9 mulheres para 1 homem, apresentando uma preponderância entre mestiços e afrodescendentes (SOCIEDADE BRASILEIRA DE REUMATOLOGIA, 2011).

A etiologia permanece pouco esclarecida. Entretanto, sabe-se da relevante participação de fatores ambientais, genéticos, imunológicos e hormonais para o surgimento da doença. As características do quadro clínico são polimórficas, e a evolução costuma apresentar-se de aspecto crônico. As manifestações se apresentam através de sintomas constitucionais, serosite, pneumonite, nefrite, miosite, artrite, vasculite, manifestações mucocutâneas, hemocitopenias imunológicas, hiperatividade reticuloendotelial e diversos quadros neuropsiquiátricos (BRASIL, 2013).

Os primeiros critérios de Classificação do Lúpus Eritematoso Sistêmico foram convencionados e aprovados em 1982 pelo *American College of Rheumatology* (ACR) e reformulados em 1997. Em 2012, surgiram os *critérios Systemic Lupus International Collaborating Clinics* (SLICC) com uma lista de 11 manifestações clínicas e 6 imunológicas, sendo necessária a presença de, no mínimo, 4 características para o diagnóstico, as quais não precisam estar presentes ao mesmo tempo, mas tenham sido observadas durante a sintomatologia do paciente. Em 2019, a *European League Against Rheumatism* (EULAR) criou uma nova metodologia para avaliar as características já existentes nos métodos anteriores e dividiram em: parâmetro de entrada e critérios aditivos, sendo assim o diagnóstico passou a ser uma soma superior ou igual a 10 pontos. É válido salientar que esses critérios não se excluem e pode-se utilizar qualquer uma das avaliações (PETRI *et al.*, 2013; ARINGER *et al.*, 2019; CARVALHO *et al.*, 2019).

Por se tratar de patologia autoimune, necessita-se, portanto, de tratamento precoce para o controle da doença com a finalidade de evitar danos. Tem como base o uso da hidroxicloroquina, utilizada para todos os pacientes (independentemente do órgão ou do sistema acometido), na qual visa o controle da atividade inflamatória sistêmica, a redução precoce do tempo e dose da corticoterapia e a diminuição das recidivas. Além disso, o uso de corticoide é essencial para o manejo da inflamação e tratamento de recidivas, sendo usado na forma oral, tópica ou como pulsoterapia. O uso do corticoide é realizado pelo menor tempo e com a menor dose para que se consiga controle da atividade inflamatória, uma vez que as doses devem ser, progressivamente, reduzidas até sua suspensão completa a fim de amenizar os riscos de causar insuficiência adrenal secundária, síndrome de retirada ou de privação dos corticoides e reativação da doença de base para a qual eles foram introduzidos (LISBOA; BRITO, 2014; DA SILVA; SALLUM; CAMPOS, 2019).

De acordo com o sistema acometido e a gravidade da manifestação, pode haver a necessidade do uso de drogas imunossupressoras, a exemplo da manifestação renal que podem ser utilizadas outras drogas, como a ciclofosfamida, azatioprina e micofenolato de mofetil. Além disso, novas terapias biológicas e sintéticas apresentam efeitos promissores para o LES (CHAN *et al.*, 2013; DA SILVA; SALLUM; CAMPOS, 2019).

Idealmente, após o diagnóstico e tratamento, é importante discutir o desejo de gestar com a paciente, uma vez que, condições com níveis elevados de estrogênio, como gravidez, tem a capacidade de intensificar o LES. Portanto, deve ser realizado o planejamento da gravidez, considerando-se a atividade e a compatibilidade de medicamentos necessários para o controle da doença (ANDREOLI; CRISAFULLI; TINCANI, 2017; PASTORE *et al.*, 2017).

As pacientes portadoras de LES devem conceber durante o período de inatividade da doença a fim de reduzir o risco de complicações maternas e fetais. Se a concepção ocorrer na atividade inflamatória significativa do lúpus, há um aumento de quatro vezes nas taxas de “*flares*” (surtos) e perda da gravidez. Além disso, a incidência dessa patologia entre as gestantes varia de 1: 660 a 1: 2.952. Dessa forma, o manejo da gravidez, ocorrida durante o curso da doença, exige atenção e adaptação de diferentes tratamentos (GUETTROT-IMBERT *et al.*, 2016; PASTORE *et al.*, 2017).

Embora, as gestações com LES sejam complicadas, houve avanços no tratamento de complicações obstétricas e melhorias no atendimento neonatal, permitindo que as mulheres obtivessem melhores resultados. Portanto, elas são capazes de passar por uma gravidez bem-sucedida através de planejamento e gerenciamento ideal que exige uma colaboração estreita entre os vários especialistas envolvidos (GUETTROT-IMBERT *et al.*, 2016; PASTORE *et al.*, 2017).

Nesta perspectiva, é notória que a relação do lúpus eritematoso sistêmico com a gravidez apresenta complicações tanto maternas quanto fetais. Em virtude do índice de prevalência dessa associação nessas pacientes, despertou-se o interesse para o desenvolvimento desta pesquisa. Assim, para elucidar os conhecimentos sobre a temática em pauta e esclarecer dúvidas, o presente estudo tem como objetivo analisar as drogas de primeira escolha para manter a inatividade do lúpus eritematoso sistêmico (LES) na gestação e para controlar possíveis “*flares*” provocadas pela exacerbação hormonal no período gestacional.

METODOLOGIA

Trata-se de uma Revisão Integrativa da Literatura (RIL) que é um estudo de integração de ideias, opiniões ou conceitos provenientes das pesquisas utilizadas no método. Esse tipo de trabalho possibilita avaliar a pertinência dos procedimentos empregados na elaboração da revisão. O principal objetivo é a integração entre a pesquisa científica e a prática profissional (BOTELHO; CUNHA; MACEDO, 2011). É a mais ampla abordagem metodológica referente às revisões, e permite a inclusão de estudos não experimentais e experimentais para uma compreensão completa do assunto. Com uma abordagem de múltiplos estudos com diversos delineamentos (SOUSA; SILVA; CARVALHO, 2010). Segundo Soares *et al.* (2014), a RIL é composta de cinco etapas: formulação do problema; coleta de dados; avaliação dos elementos; análise e interpretação dos resultados e divulgação dos dados.

Na primeira fase foi definido o assunto com uma análise de temas associados à reumatologia e obstetrícia que fossem de abordagem em comum e de relevância na área da saúde. Observou-se que os temas sobre lúpus eritematoso sistêmico e gestação eram situações com bastante importância na área e com pouca abordagem no âmbito farmacológico. Assim, culminou na escolha da pergunta de pesquisa: Qual o manejo terapêutico do Lúpus Eritematoso Sistêmico na gestação?

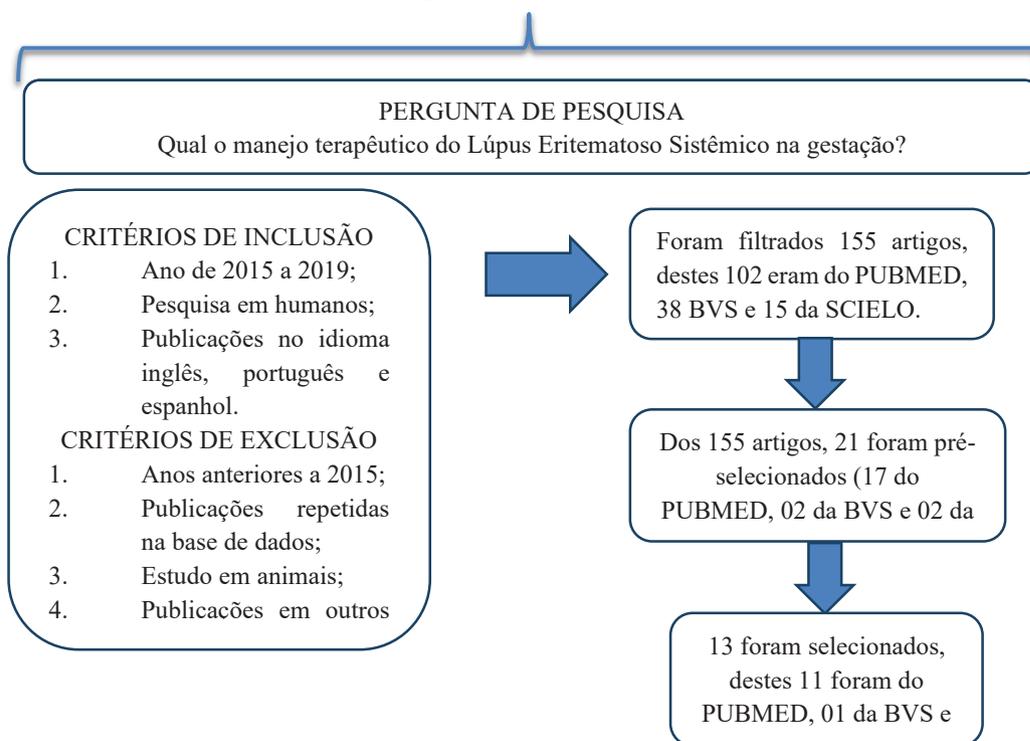
Estabelecido o primeiro ponto, em seguida, houve a escolha dos seguintes bancos de dados: na U.S. National Library of Medicine (PUBMED), Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e Scientific Electronic Library Online (SCIELO). Para a seleção dos artigos foram definidos os Descritores em Ciências da Saúde (DeCS): “lúpus eritematoso sistêmico”, gestação e tratamento; e em inglês “*systemic lúpus erythematosus*”, “*pregnancy*”, “*therapy*” e aplicados com o operador booleano AND.

Após esse passo, estabeleceram-se os critérios de inclusão: artigos publicados nos anos de 2015 a 2019, pesquisa somente em humanos, apenas publicações com a ideia central do tema e nos idiomas inglês, português ou espanhol. Definiu-se quanto aos critérios de exclusão os artigos com o ano anterior a 2015, os que fugiam da temática central, as repetições, os estudos experimentais realizados em animais de laboratório e os que não eram no idioma inglês, português ou espanhol.

Em seguida, com a utilização dos filtros foram obtidos 155 artigos, destes 102 eram do PUBMED, 38 BVS e 15 da SCIELO e feito a leitura de seus títulos e resumos, selecionando aqueles que respondiam a pergunta formulada. Com isso, foram pré-selecionados 21 artigos (17 do PUBMED, 02 da BVS e 02 da

SCIELO) e lidos integralmente e realizado a dupla checagem pelos demais autores. Destes, 13 responderam à pergunta da temática e foram distribuídos segundo a base de dados: PUBMED (n=11) 11 artigos, SCIELO (n=1) e BVS (n=1). O processo metodológico está representado no Fluxograma 1.

Fluxograma 1- Seleção da literatura.



Fonte: Elaboração Própria.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

No Quadro 1 estão apresentadas as características dos estudos selecionados: ano, país, título, periódico, cenário de estudo e tipo de estudo. De acordo com o observado, a maioria dos artigos foi publicada em 2017 (30%; n=4) e os anos de 2015, 2016, 2018 apresentam um total de 23% com 3 artigos em cada ano. Não houve nenhum artigo em 2019 que respondesse à pergunta da pesquisa.

Em relação ao tipo de estudo, a maioria se refere à estudo de revisão (84%; n=11) e relato de caso (15%; n=2). O local de maior publicação foi a Itália (30%; n=4), seguida de França e Londres (15%; n=2).

Quadro 1- Características dos estudos selecionados.

Ano/País	Título	Periódico	Cenário de estudo	Tipo de estudo
2018 França	Hydroxychloroquine for the prevention of fetal growth restriction and prematurity in lupus pregnancy: a systematic review and meta-analysis.	Joint Bone Spine	França	Revisão

»»

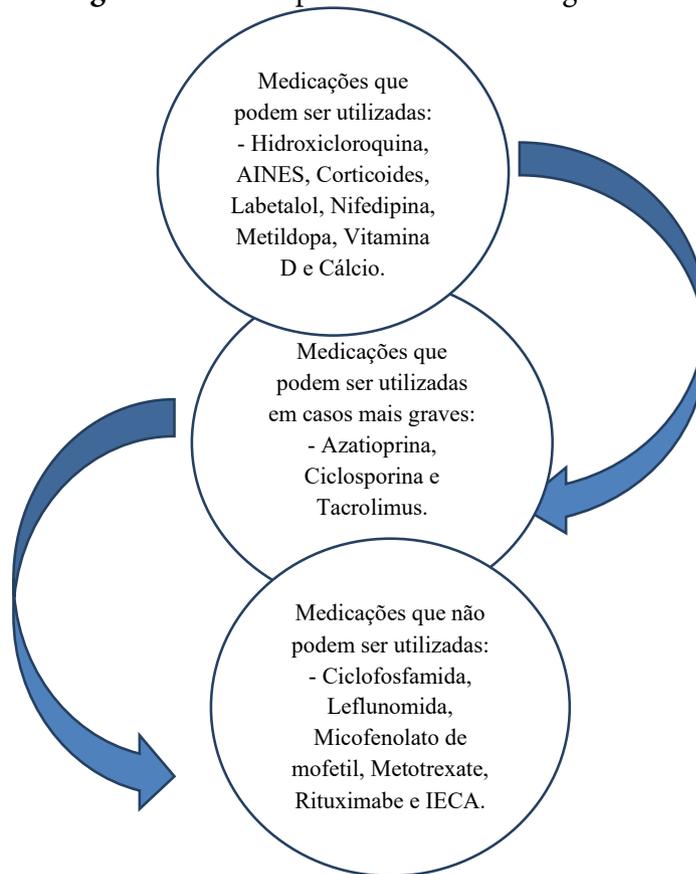
Quadro 1- Características dos estudos selecionados (cont.).

2018 México	Tratamiento de la nefropatía lúpica en la embarazada	Ginecología y Obstetricia	Hospitalar	Relato de Caso
2018 Holanda	An evidence-based approach to pre-pregnancy counselling for patients with systemic lupus erythematosus	Rheumatology	Holanda	Revisão
2017 Londres	Lupus Nephritis and Pregnancy: Concerns And Management	Seminars in Nephrology	Londres	Revisão
2017 Nova York	Management of Systemic Lupus Erythematosus During Pregnancy	Annual Review of Medicine	Nova York	Revisão
2017 Itália	Pregnancy and reproductive aspects of systemic lupus erythematosus	Current Opinion	Itália	Revisão
2017 Rio de Janeiro	A Critical Review on Obstetric Follow-up of Women Affected by Systemic Lupus Erythematosus	Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia	Rio de Janeiro	Revisão
2016 Itália	A comprehensive review of the clinical approach to pregnancy and systemic lupus erythematosus	Journal of Autoimmunity	Itália	Revisão
2016 Itália	Pregnancy in women with systemic lupus erythematosus (SLE)	European Journal of Internal Medicine	Itália	Revisão
2016 França	Pregnancy and contraception in systemic and cutaneous lupus erythematosus	Annales de dermatologie et de vénéréologie	França	Revisão
2015 Itália	Pregnancy-Related Challenges in Systemic Autoimmune Diseases	Journal of Infection Nursing	Itália	Revisão
2015 São Paulo	Successful Pregnancy Following Assisted Reproduction in Woman With Systemic Lupus Erythematosus and Hypertension	Medicine	Hospitalar	Relato de caso
2015 Londres	Tacrolimus use in lupus nephritis: A systematic review and meta-analysis	Autoimmunity Reviews	Londres	Revisão

Fonte: Elaboração Própria.

A síntese dos resultados obtidos sobre as principais medicações utilizadas durante a gestação pode ser visualizada no Fluxograma 2.

Fluxograma 2- Principais achados dos artigos selecionados



Fonte: Elaboração Própria.

O pré-aconselhamento é uma medida crucial para mulheres com Lúpus Eritematoso Sistêmico, pois segundo a prática clínica e estudos observacionais, a gravidez planejada nessas pacientes têm menores chances de “*flares*” da doença do que nas indesejadas. Dessa forma, os fatores de risco que, promovem situações desfavoráveis para mãe/ feto, são analisados com o seguimento pré-natal. Alguns fatores importantes são observados, entre eles: “*flares*” ou aumento da atividade da doença nos 6 a 12 meses anteriores a concepção, aumento de C3, C4 e anti-DNA, paciente com histórico de nefrite lúpica e positividade de anti-RO/ anti-LA (LAZZARONI *et al.*, 2016).

A base do manejo da paciente lúpica deve-se concentrar especialmente em: aconselhamento pré-natal (realizado por uma equipe multiprofissional), atendimento médico coordenado, protocolo de doença e unidade neonatais bem estruturados. Para isso, é necessário avaliar o controle do lúpus e observar a presença de doenças graves nessas pacientes, como acidente vascular cerebral (AVC) prévio e nefrite lúpica. Desse modo, apresenta-se contraindicação da gestação: lúpus grave que se manifesta nos últimos 6 meses, doença pulmonar restritiva grave, insuficiência cardíaca, insuficiência renal crônica, AVC nos últimos 6 meses, pré-eclâmpsia grave prévia ou síndrome HELLP, apesar da terapia, e hipertensão pulmonar grave (PASTORE *et al.*, 2017).

Durante a gestação, a paciente está mais suscetível a complicações, como pré- eclâmpsia, trombose grave (acidentes vasculares cerebrais, embolia pulmonar e trombose venosa profunda) e maiores riscos de infecções. Os neonatos estão sujeitos a manifestar o lúpus eritematoso neonatal pelos autoanticorpos

da mãe que atravessam a barreira placentária. Assim, eles apresentam uma síndrome clínica caracterizada por manifestações cutâneas, anomalias de função hepática, alterações hematológicas e anormalidades cardíacas (TENGG *et al.*, 2018).

Entretanto, para reduzir a chance dessas complicações, é imprescindível adotar estratégias medicamentosas que não prejudiquem o binômio mãe/feto. Dessa forma, as terapias comumente usadas são analgésicos, imunossupressores, anti-hipertensivos e anticoagulantes. O equilíbrio do manejo deve ocorrer de acordo com a toxicidade e a chance de reduzir os surtos da doença (TENGG *et al.*, 2018).

PRINCIPAIS MEDICAÇÕES

ANTI-INFLAMATÓRIOS NÃO ESTEROIDAIIS (AINE'S)

Os anti-inflamatórios não esteroidais não são considerados teratogênicos, quando utilizados em baixas doses, e podem ser utilizados com segurança até o segundo trimestre da gestação com eficácia para prevenir surtos (SAMARITANO, 2017).

Porém, segundo Lazzaroni *et al.* (2017), eles devem ser evitados próximo ao período da concepção, visto que os estudos revelam que essa medicação interfere na implantação e na circulação placentária. Além disso, quando relacionado ao uso durante o terceiro trimestre, pode estar associado ao fechamento prematuro do canal arterial e oligodrâmio (TABORELLI; ERKAN, 2015; LAZZARONI *et al.*, 2016; ANDREOLI; CRISAFULLI; TINCANI, 2017; SAMARITANO, 2017).

CORTICOSTERÓIDES

Os corticosteróides são inativados por enzimas placentárias de modo que o feto é praticamente não exposto, justificando a prevalência e eficácia do seu uso. A molécula preferida é a prednisona que deve ser administrada em doses até 10 mg, na qual valores superiores podem provocar parto prematuro (LAZZARONI *et al.*, 2016).

O uso da betametasona e dexametasona está reservado para tratamento fetal, uma vez que cruzam facilmente a barreira placentária. Deve-se ressaltar que a utilização em altas dosagens e durante o terceiro trimestre aumenta o risco de complicações, como parto prematuro, restrição do crescimento intrauterino (RCIU), hipertensão materna e diabetes gestacional (TARABORELLI; ERKAN, 2015; GUETTROT-IMBERT *et al.*, 2016; MORONI; PONTICELLI, 2016; ANDREOLI; CRISAFULLI; TINCANI, 2017; SAMARITANO, 2017).

Além disso, essa medicação é bastante utilizada nos casos de nefrite lúpica durante a gestação, sendo associada a um imunossupressor (LIGHTSTONE; HLADUNEWICH, 2017).

HIDROXICLOROQUINA

O uso dessa medicação tem como principal objetivo prevenir e controlar a atividade de doença, reduzindo, conseqüentemente, a chance do recém-nascido apresentar o quadro de lúpus neonatal, especialmente nas mulheres que possuem o anticorpo anti-RO/SSA. Ademais, a Hidroxicloroquina melhora o prognóstico de nefrite, reduzindo a mortalidade. Desse modo, é considerada uma droga de pouca ou nenhuma teratogenicidade. Por este motivo, é utilizada durante toda a gestação para evitar atividade da doença (PASTORE *et al.*, 2017; VIVIEN *et al.*, 2018).

Além disso, pode atuar na prevenção de trombose e é sugerido como tratamento em mulheres que apresentam a síndrome do anticorpo antifosfolípide. Esse mecanismo acontece pela ligação de complexos anti- β 2 GPI a bicamadas de fosfolípidios (MORONI; POTICELLI, 2015). Por fim, outro estudo revelou que, após a utilização durante a gestação, reduziu os partos prematuros e houve menor incidência de restrição do crescimento intrauterino (RCIU) (TENGG *et al.*, 2018).

IMUNOSSUPRESSORES

Dentre essa classe farmacológica, a azatioprina é considerada uma das mais seguras quando se trata, principalmente, de quadros clínicos mais graves e relacionados à nefrite lúpica. Apesar dessa segurança, ela ainda apresenta, em alguns estudos, um percentual de risco associados a atrasos no desenvolvimento, leucopenia e/ou trombocitopenia neonatal. Outras drogas que podem ser utilizadas, porém com cautela, são a ciclosporina e o tacrolimus, sendo necessárias apenas quando a azatioprina não possui o resultado esperado (PASTORE *et al.*, 2017; SAMMARITANO, 2017; HANNAH; CASSIAN; D’Cruz, 2015).

É importante ressaltar que o uso da ciclofosfamida e leflunomida são proibidos por sua ação fetotóxicas, tendo em vista que há detecção de seus metabólitos ativos em até dois anos após a sua descontinuação. Além disso, o micofenolato de mofetil está associado a malformações graves, principalmente, cardíaca, auditivas e renais, devendo ser suspenso por pelo menos 4 meses antes da gestação. Quanto ao metotrexate, sua utilização é altamente teratogênico e abortogênico, acarretando complicações, como retardo de crescimento e malformações ósseas. Assim, sua cessação deve ser em torno de 6 meses (MORONI; PONTICELLI, 2016; PASTORE *et al.*, 2017).

Uma questão crescente é a prescrição de produtos biológicos. Atualmente, o único aprovado para o tratamento do LES é o belimumabe. Porém, os dados sobre segurança na gestação ainda são escassos e devem ser evitados. Em relação ao rituximabe, uma droga utilizada como “*off label*”, demonstrou teratogenicidade e é necessário realizar sua suspensão por no mínimo 6 meses antes da concepção (TENG *et al.*, 2018).

OUTRAS MEDICAÇÕES

Em situações específicas, como hipertensão relacionada à nefrite lúpica, deverão ser utilizadas preferencialmente medicamentos, como labetalol, nifedipina ou metildopa. Em contrapartida, é aconselhável evitar os inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECA). Em caso de associação com síndrome do anticorpo antifosfolípide e uma pré-eclâmpsia, a heparina de baixo peso molecular pode ser usada em conjunto com a aspirina na profilaxia e tratamento, respectivamente (DE MACEDO *et al.*, 2015; MORONI; PONTICELLI, 2016; LIGHTSTONE; HLADUNEWICH, 2017; SAMARITANO, 2017; BARROSO-DOMÍNGUEZ, 2018). Além disso, pode realizar a suplementação de cálcio e vitamina D, em pacientes que fazem o uso de corticoides a fim de prevenir a osteoporose (PASTORE *et al.*, 2017).

CONCLUSÃO

Os estudos demonstraram que nas gestantes com LES aumentam as chances de complicações maternas e fetais. Essas estão relacionadas à perda fetal, restrição de crescimento intrauterino, hipertensão, eclâmpsia, lúpus neonatal e nascimento prematuro. No entanto, a maior incidência desse problema está associada à atividade da doença durante a concepção e a gestação.

Dessa forma, o uso da hidroxicloroquina, durante todo o processo da gestação, é fundamental para manter a inatividade do LES. Sua utilização é justificada pela segurança da droga, uma vez que ela está relacionada à baixa teratogenicidade e à prevenção do lúpus neonatal além de colaborar na estabilização da doença. No entanto, as outras drogas: corticóide, AINE, labetalol, nifedipino, metildopa, azatioprina, ciclosporina e tacrolimus são utilizadas quando, durante a gravidez, ocorre atividade de doença e outras comorbidades associadas.

Assim, para que haja desfechos positivos há uma necessidade de um atendimento multidisciplinar e coordenado entre as especialidades médicas. Essa assistência deve-se basear no aconselhamento pré-natal, na inatividade da doença e no manejo de medicações adequadas para prevenir e tratar as possíveis “*flares*”. Com isso, as possibilidades de uma gestação bem sucedida, tanto para a mãe quanto para o recém-nascido, são consideravelmente ampliadas.

REFERÊNCIAS

- ANDREOLI, L.; CRISAFULLI, F.; TINCANI, A. Pregnancy and reproductive aspects of systemic lupus erythematosus. **Current Opinion in Rheumatology**, v. 29, n. 5, p. 473-479, 2017. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28678065>. Acesso em: 28 set. 2019.
- ARINGER, M. *et al.* European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus. **Arthritis Rheumatology**, v. 71, n5, p. 1400-1412, 2019. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31385462>. Acesso em: 10 nov.2019.
- ATTIA, D. H., MOKBEL, A., HAGGAG, H. M., & NAEEM, N. Pregnancy outcome in women with active and inactive lupus nephritis: A prospective cohort study. **Lupus**, v.28, n.7, p. 806-817, 2019. Disponível em: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0961203319846650>. Acesso em: 24 jan. 2020.
- BARROSO-DOMÍNGUEZ, S. Tratamiento de la nefropatía lúpica en la embarazada. **Ginecología y Obstetricia de México**, vol.86, n.7, p.478-484, 2018. Disponível em: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0300-90412018000700478&lng=es&nrm=iso&tlng=es. Acesso em: 24 jan. 2020.
- BOTELHO, L. L. R.; CUNHA, C. C. DE A.; MACEDO, M. O Método da Revisão Integrativa nos Estudos Organizacionais. **Gestão e Sociedade**, v. 5, n. 11, p. 121-136, 2011. Disponível em: <https://www.gestaoe-sociedade.org/gestaoesociedade/article/view/1220>. Acesso em: 04 nov.2019.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria SAS/MS nº 100, de 7 de fevereiro de 2013, retificada em 22 de março de 2013. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas: Lúpus eritematoso sistêmico**. Brasília, 2013. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Protocolos/LupusEritematoso_Sistemico.pdf. Acesso em: 02 nov. 2019.
- CARVALHO, M. A. P. *et al.* **Reumatologia: Diagnóstico e Tratamento**. 5. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2019. 832 p.
- CHAN, V. S. F.; TSANG, H. H. L.; TAM, R. C. Y.; LU, L.; & LAU, C. S. B-cell-targeted therapies in systemic lupus erythematosus. **Cellular & Molecular Immunology**, v.10, n.2, p. 133-142, 2013. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/cmi201264>. Acesso em: 10 nov. 2019.
- DE MACEDO, J. F.; DE MACEDO, G. C.; CAMPOS, L. A.; & BALTATU, O. C. Successful pregnancy following assisted reproduction in woman with systemic lupus erythematosus and hypertension: a case report. **Medicine**, v. 94, n. 37, 2015. Acesso em: 24 jan. 2020.
- GUETTROT-IMBERT, G. *et al.* Pregnancy and contraception in systemic and cutaneous lupus erythematosus. **Annales de Dermatol et de Vénérologie**, v.143, n.10, p.590-600, 2016. Disponível em: <https://www.em-consulte.com/article/1084329/alertePM>. Acesso em: 19 out. 2019.
- GUILLOTIN, V.; BOUHET, A., BARNETCHE, T.; RICHEZ, C.; TRUCHETET, M. E.; SENESCHAL, J.; ... & ACRONIM, F. H. U. Hydroxychloroquine for the prevention of fetal growth restriction and prematurity in lupus pregnancy: A systematic review and meta-analysis. **Joint Bone Spine**, v.85, n. 6, p. 663-668, 2018. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29631068>. Acesso em: 20 jan. 2020.

HANNAH, J.; CASSIAN, A.; D'CRUZ D. Tacrolimus use in lupus nephritis: A systematic review and meta-analysis. **Autoimmunity Reviews**, v.15, n.1, p.93-101, 2015. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26427983>. Acesso em: 24 jan. 2020.

KAMAL, A; KHAMASHTA, M. The efficacy of novel B cell biologics as the future of SLE treatment: a review. **Autoimmunity Review**, v.13, n.11, 1094-1101, 2014. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25149393>. Acesso em: 2 nov. 2019.

LAZZARONI, M. G.; DALL'ARA, F., FREDI, M.; NALLI, C.; REGGIA, R.; LOJACONO, A.; .. & TINCANI, A. A comprehensive review of the clinical approach to pregnancy and systemic lupus erythematosus. **Journal of Autoimmunity**, v. 74, p. 106-117, 2016. Acesso em: 17 jan.

LIGHTSTONE, L.; HLADUNEWICH, M A. Lupus Nephritis and Pregnancy: Concerns and Management. **Seminars in Nephrology**, v.37, n.4, p.347-353, 2017. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29631068>. Acesso em: 24 jan. 2020.

LISBOA, A.; BRITO, I. Lúpus eritematoso sistêmico e gravidez: implicações terapêuticas. **Arquivos de Medicina**, Porto, v. 28, n. 1, p. 18-24, fev. 2014 . Disponível em: http://www.scielo.mec.pt/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0871-34132014000100004&lng=pt&nrm=iso. Acesso em: 08 nov. 2019.

MORONI, G.; PONTICELLI, C. Pregnancy in women with systemic lupus erythematosus (SLE). **European Journal of Internal Medicine**, Milão, v.32, p. 7-12, 2016. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27142327>. Acesso em: 24 jan. 2020.

PASTORE, D. E. A.; COSTA, M. L.; PARPINELLI, M. A.; & SURITA, F. G. Uma Revisão Crítica Sobre o Acompanhamento Obstétrico de Mulheres com Lúpus Eritematoso Sistêmico. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, v. 40, p. 209-224, 2018. Acesso em: 12 out. 2019.

SAMMARITANO, L.R. Management of Systemic Lupus Erythematosus During Pregnancy. **Annual Reviews of Medicine**, v.68, p.271-285, 2017. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28331377>. Acesso em: 24 jan. 2020.

SILVA, C.A.A.; SALLUM, A.M.E.; CAMPOS, L.M.de A.. Lúpus Eritematoso Sistêmico Juvenil. In: **Reumatologia: diagnóstico e tratamento**. 5. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2019. cap. 35, p. 573-579.

SOARES, C.B *et al.* Revisão integrativa: conceitos e métodos utilizados na enfermagem. **Rev. esc. enferm.** USP, São Paulo, v. 48, n. 2, p. 335-345, 2014 <http://dx.doi.org/10.1590/S0080-6234201400002000020>. Acesso em: 10 nov. 2019.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE REUMATOLOGIA. **Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) – Cartilha da SBR**. São Paulo, 2011. Disponível em: <https://www.reumatologia.org.br/orientacoes-ao-paciente/lupus-eritematoso-sistêmico-les-cartilha-da-sbr/>. Acesso em: 2 nov. 2019.

SOUZA, M. T. de; SILVA, M. D. da; CARVALHO, R. de. **Integrative review: what is it? How to do it?**. Einstein (São Paulo). 2010, v. 8, n. 1, pp. 102-106. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S1679-45082010RW1134>. ISSN 2317-6385. Acesso em: 22 jun. de 2021.

TARABORELLI, M.; ERKAN, D. Pregnancy-Related Challenges in Systemic Autoimmune Diseases. **The Art and Science of Infusion Nursing**, v.38, n.5, p.360-368, 2015. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26339942>. Acesso em: 24 jan. 2020.

TENG, Y. O.; BREDEWOLD, E. O.; RABELINK, T. J.; HUIZINGA, T. W.; EIKENBOOM, H. J.; LIMPER, M.; ... & SUETERS, M. An evidence-based approach to pre-pregnancy counselling for patients with systemic lupus erythematosus. **Rheumatology**, v.57, n.10, p.1707-1720, 2018. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29165607>. Acesso em: 24 jan. 2020.