

Desfechos maternos e fetais da gravidez na doença renal crônica: desafios diagnósticos, vigilância e tratamento em todo o espectro da doença renal

Maternal and fetal outcomes of pregnancy in chronic kidney disease: diagnostic challenges, surveillance and treatment throughout the spectrum of kidney disease

Autores

Inês Filipe Gouveia¹ 
Joana Raquel Silva¹
Clara Santos²
Claudina Carvalho¹

¹Serviço de Ginecologia e Obstetrícia do Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia e Espinho, Portugal

²Serviço de Nefrologia do Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia e Espinho, Portugal

RESUMO

A gravidez requer várias adaptações fisiológicas do organismo materno, incluindo modificações na taxa de filtração glomerular e na excreção renal de vários produtos. A doença renal crônica (DRC) pode afetar negativamente essas modificações e, conseqüentemente, está associada a vários desfechos adversos maternos e fetais (hipertensão gestacional, progressão da doença renal, pré-eclâmpsia, restrição do crescimento fetal e parto prematuro). A vigilância multidisciplinar dessas gestações é fundamental para evitar e/ou controlar os efeitos deletérios associados a essa patologia. A diálise e o transplante podem diminuir os riscos de complicações maternas e fetais, no entanto, as taxas de complicações permanecem altas em comparação com uma gravidez normal. Vários desenvolvimentos recentes nesta área melhoraram a qualidade e a eficácia do tratamento de mulheres grávidas com DRC. Este artigo resume a literatura mais recente sobre DRC e gravidez.

Palavras-chave: Doença renal crônica; Gravidez; Diálise; Transplantação; Agentes imunossupressores; Resultados

ABSTRACT

Pregnancy requires several physiological adaptations from the maternal organism, including modifications in the glomerular filtration rate and renal excretion of several products. Chronic kidney disease (CKD) can negatively affect these modifications and consequently is associated with several adverse maternal and fetal adverse outcomes (gestational hypertension, progression of renal disease, pre-eclampsia, fetal growth restriction, and preterm delivery). A multidisciplinary vigilance of these pregnancies is essential in order to avoid and/or control the harmful effects associated with this pathology. Dialysis and transplantation can decrease the risks of maternal and fetal complications, nonetheless, the rates of complications remain high comparing with a normal pregnancy. Several recent developments in this area have improved quality and efficacy of treatment of pregnant women with CKD. This article summarizes the most recent literature about CKD and pregnancy.

Keywords: Chronic kidney disease; Pregnancy; Dialysis; Transplantation; Immunosuppressive agents; Outcomes

INTRODUÇÃO

A tendência de gravidez em idade materna avançada e o aumento da consciência diagnóstica da doença renal crônica (DRC) durante a gravidez têm contribuído para o aumento da prevalência de gestações complicadas por esse distúrbio (estimada em 3% em países de alta renda).^{1,2}

As modificações fisiológicas da função renal durante a gravidez são críticas para desfechos favoráveis da gravidez.³⁻⁵

Conseqüentemente, mesmo nos estágios iniciais da DRC, as mulheres correm o risco de desfechos maternos e fetais adversos - falha na gravidez, pré-eclâmpsia (PE)/hemólise, enzimas hepáticas elevadas e síndrome de plaquetas baixas (HELLP), restrição de crescimento fetal (RCF), parto prematuro (PP) e progressão para doença renal em estágio terminal (DRT). O risco de tais complicações aumenta junto com o grau de disfunção renal e outras comorbidades, como diabetes, hipertensão e proteinúria.⁶⁻⁸

Data de submissão: 12/03/2020.

Data de aprovação: 31/08/2020.

Correspondência para:

Inês Filipe Gouveia.
E-mail: inescfmgouveia@gmail.com

DOI: <https://doi.org/10.1590/2175-8239-JBN-2020-0055>



Devido aos riscos associados à DRC, alguns artigos mais antigos relatavam ser esta doença um risco para a gravidez, independentemente da gravidade da doença, apesar do conhecimento atual de que estágios mais leves têm um melhor prognóstico.^{9,10} Com os avanços significativos no período perinatal e neonatal o atendimento mudou drasticamente esse ponto de vista desde a década de 1950 e, embora haja risco aumentado de comorbidades mesmo em estágios leves, a gravidez não é contraindicada na maioria das pacientes com DRC.^{8,11}

Uma equipe multidisciplinar que reúna a colaboração de obstetras, nefrologistas, nutricionistas e neonatologistas é essencial para a vigilância e o manejo dessas gestações. O planejamento pré-concepção desempenha um papel crucial na identificação da “janela de oportunidade” - o período ideal em que a função renal da mulher está estabilizada e outras comorbidades estão controladas.^{6,12}

LIMITAÇÕES DAS EVIDÊNCIAS ATUAIS

Apesar do aumento da prevalência de DRC, faltam critérios padronizados entre os estudos e outros aspectos dessa doença. As limitações das evidências atuais são devidas a vários fatores:

1. Mudanças na definição da DRC;
2. Número insuficiente de estudos de DRC na gravidez e dados sobre a função renal pré-gestacional;
3. Heterogeneidade da doença (afetando a gravidez);
4. Diferenças entre pacientes na progressão da doença;
5. Dificuldades no diagnóstico de resultados adversos, como PE, devido à sobreposição de características clínicas com a DRC.

Apesar das limitações, o objetivo desta revisão é resumir as recomendações atuais sobre a gravidez na DRC e destacar os avanços e consensos recentes em relação ao diagnóstico e tratamento dos resultados adversos da gravidez.^{7,13,14}

DISCUSSÃO

DRC NA GRAVIDEZ: DEFINIÇÃO E ESTADIAMENTO

A DRC é amplamente definida como qualquer alteração na função renal, em sua morfologia ou em imagem, ou por uma taxa de filtração glomerular (TFG) <60 mL/min por um mínimo de 3 meses.¹³⁻¹⁵

Com a gravidez, ocorre aumento do fluxo sanguíneo renal e hiperfiltração fisiológica, quantificável já na 8ª semana de gestação. Essas adaptações levam a um aumento da TFG e uma diminuição do nível de creatinina sérica, que podem mascarar um declínio da função renal.^{5,16}

Em não grávidas, a TFG pode ser estimada por diferentes fórmulas - Cockcroft-Gault, *Modification of Diet in Renal Disease* (MDRD) e *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration* (CKD-EPI). Devido à adaptação fisiológica da gravidez, tanto a MDRD quanto a CKD-EPI tendem a subestimar a TFG durante este período. A fórmula Cockcroft-Gault pode subestimar ou superestimar essa medida, especialmente em mulheres grávidas hipertensas. Portanto, a avaliação da função renal durante a gravidez é limitada ao monitoramento em série da creatinina sérica.^{1,13,17}

A literatura recente sobre este assunto sugere que uma creatinina sérica superior a 0,87 mg/dL (77 mmol/L) deve ser considerada fora da faixa normal para gravidez, e esses parâmetros podem diferir em diferentes trimestres de gravidez, indicando que os limites específicos do trimestre devem ser aplicados.¹⁷ Há uma tendência de limites mais elevados de creatinina no primeiro e terceiro trimestres em comparação com o segundo trimestre.¹⁸

IMPACTO MATERNO DA DRC

A DRC pode ter efeitos diferentes no sistema reprodutor feminino. A DRC pode perturbar o eixo hipotálamo-hipófise-gonadal que controla o ciclo menstrual e também pode causar disfunção sexual.¹⁹

A diminuição da taxa de filtração glomerular pode influenciar os hormônios sexuais, especificamente o feedback positivo mediado por estrogênio, e a inibição do pico de LH estimulado por estradiol parece ser o principal fator responsável pelos ciclos anovulatórios e amenorréia em mulheres com DRC.^{19,20}

A etiologia da disfunção sexual é complexa, com a participação de fatores psicológicos e biológicos. Alguns dos sintomas consistem em diminuição da atividade e interesse sexual (frequentemente devido à imagem corporal negativa, mesmo antes da diálise), prejuízo do orgasmo, lubrificação vaginal insuficiente, dispareunia e vaginismo.^{19,21} Esses efeitos podem diminuir a probabilidade de gravidez, embora não seja improvável.^{22,23}

A infertilidade também pode ser decorrente de medicamentos para o tratamento de doenças de base da DRC, como a ciclofosfamida na nefrite lúpica, um agente alquilante que leva à diminuição do desenvolvimento de folículos e, conseqüentemente, à falência ovariana prematura. O efeito deste medicamento na fertilidade depende da idade e da dose cumulativa.^{19,24}

As técnicas de preservação da fertilidade devem ser consideradas para mulheres em idade fértil que desejam manter a fertilidade para o futuro, e são consideradas para tratamento com ciclofosfamida. As opções incluem banco de oócitos, de embriões e de tecido ovariano.^{19,24}

A gravidez em mulheres com DRC, seja nos estágios iniciais ou tardios da doença, apresenta maior risco de desfechos desfavoráveis (PE, RCF, parto prematuro, morte fetal), mesmo na ausência de proteinúria ou hipertensão. Patologias como PE e RCF são responsáveis pela maioria dos casos de morte fetal, parto prematuro e morte neonatal em mulheres com DRC.^{20,25,26}

A probabilidade dessas complicações aumenta com a progressão da disfunção renal e com o aparecimento de proteinúria e/ou hipertensão.^{14,27,28}

Alguns dos medicamentos usados em mulheres com DRC para retardar a progressão da doença renal, tratar hipertensão ou surtos de doenças subjacentes específicas (por exemplo, nefrite lúpica) também podem ser prejudiciais para o feto e alguns causam um padrão demonstrado de malformações.²⁹⁻³¹ (Tabela 1)

A otimização da pré-concepção é muito importante para diminuir o risco de resultados adversos e ter uma gravidez bem-sucedida, acompanhada por vigilância adequada.^{13,14,32}

TABELA 1 IMUNOSSUPRESSORES E OUTROS MEDICAMENTOS USADOS EM PACIENTES COM DRC DURANTE A CONCEPÇÃO, GESTAÇÃO E LACTAÇÃO.

| MEDICAMENTOS | Concepção | | Gravidez | | Lactação |
|---|---|---------------------|---|---|--|
| | Seguro/ Inseguro | Seguro/ Inseguro | Efeitos maternos | Efeitos fetais | Seguro/ Inseguro |
| IMUNOSSUPRESSORES | | | | | |
| Corticosteróides | Seguro | Seguro (C) | Risco maior de perda óssea, diabetes, infecção, ruptura prematura de membranas | Sem Teratogenicidade. (Sem associação a fenda orofacial em estudos recentes) | Seguro (Monitorar recém-nascido) |
| Azatioprina | Seguro | Seguro (D) | Hipercalcemia, Piora da hipertensão e nefrotoxicidade | Sem metabolização pelo fígado fetal | Seguro |
| Ciclosporina | Seguro | Seguro (C) | Risco de efeitos hipertensivos, hiperglicêmicos e nefrotóxicos | Sem Teratogenicidade. (relatos de RCF e PIG) | Seguro |
| Tacrolimus | Seguro | Seguro (C) | Similar à ciclosporina | Sem Teratogenicidade | Seguro |
| Hidroxicloroquina | Seguro | Seguro (C) | Abstinência pode causar reagudização do lúpus. | Sem Teratogenicidade | Seguro |
| EVITAR | | | | | |
| Inibidores de m-Tor (Sirolimus; Everolimus) | Inseguro | Inseguro (C) | Hiperlipidemia, Hiperglicemia, nefrotoxicidade | Incerto. (Tóxico em estudos animais) | Incerto |
| Micofenolato | Inseguro (♀ e ♂ parar > 6 semanas antes da concepção) | Inseguro (D) | Sintomas gastrointestinais e supressão de medula óssea associada à dose | Teratogênico. Graves má-formações cranianas e cardiovasculares | Inseguro (Excretado no leite materno) |
| Metotrexato | Inseguro (parar > 3 meses antes da concepção) | Inseguro (X) | Hepatotoxicidade, sintomas gastrointestinais, alopecia, supressão de medula óssea | Teratogênico | Inseguro (Excretado no leite materno) |
| Ciclofosfamida | Inseguro (♀ e ♂ parar > 3 meses antes da concepção) | Inseguro (D) | Afeta função ovariana e fertilidade | Teratogênico. Anormalidades congênitas do crânio, ouvido, face, membros, e órgãos viscerais. citopenia | Inseguro (Excretado no leite materno. Interromper aleitamento materno durante e por 36 horas após o tratamento) |

continua...

...continuação

| MEDICAMENTOS | Concepção | | Gravidez | | Lactação |
|----------------------------------|---|---------------------|--|--|--|
| | Seguro/ Inseguro | Seguro/ Inseguro | Efeitos maternos | Efeitos fetais | Seguro/ Inseguro |
| AGENTES BIOLÓGICOS | | | | | |
| Rituximabe | Incerto(Conselho do fabricante para parar 1 ano antes da concepção) | Incerto | Passagem ativa nos 2º e 3º trimestre. Administrar antes ou no início da gestação. | Evitar a menos que benefícios potenciais sejam mais importantes do que os riscos. (Risco potencial de depleção de linfócitos B neonatais) | Incerto |
| Eculizumab | Incerto | Incerto | Monitorar exigência de aumento da dose | Passagem ativa nos 2º e 3º trimestres Sem Teratogenicidade relatada. | Incerto |
| Belimumabe | Incerto (parar > 4 meses antes da concepção) | Incerto | Passagem ativa nos 2º e 3º trimestres. Administrar antes de ou no início da gestação | Estudos até agora não mostram Teratogenicidade. Dados limitados. Evitar, a menos que potenciais benefícios sejam mais importantes que os riscos. | Incerto |
| OTHER DRUGS | | | | | |
| Aspirina | Seguro | Seguro (C) | Reduz risco de pré-eclâmpsia e RCF. | Sem Teratogenicidade | Seguro |
| Heparina de baixo peso molecular | Seguro | Seguro (C) | Reduz risco de VTE | Sem Teratogenicidade | Seguro |
| Alopurinol | Seguro | Seguro (C) | Nenhum | Sem Teratogenicidade | Excretado no leite materno. Sem efeitos adversos relatados |
| Ferro | Seguro | Seguro (B) | Nenhum | Sem Teratogenicidade | Seguro |
| Eritropoietina | Seguro | Seguro (C) | Risco de hipertensão. | Sem Teratogenicidade | Seguro |

DOENÇAS RENAIS ESPECÍFICAS**GLOMERULONEFRITE PRIMÁRIA**

A presença de proteinúria isolada ou proteinúria associada à hematuria ou hipertensão pode indicar a presença de doença renal.³²⁻³⁴ Devido às frequentes análises de urina realizadas por mulheres durante a gravidez, glomerulonefrite pode ser diagnosticada pela primeira vez neste período. Em mulheres previamente diagnosticadas, podem ocorrer recidivas ou progressão da doença.^{2,32}

A nefropatia por IgA (IgAN) é a forma mais comum de glomerulonefrite primária em mulheres em idade reprodutiva.³⁵⁻³⁷ A proteinúria é determinante para o desfecho da gravidez em mulheres com nefropatia por IgA. A presença de > 1g/dia de proteinúria está associada à perda da função renal permanente. Esta característica também está associada à diminuição do peso ao nascimento.^{32,36,37}

Outras formas comuns de glomerulonefrite primária com estudos menos documentados são glomerulosclerose segmentar focal, nefropatia por lesão mínima, glomerulopatia membranosa e glomerulonefrite membranoproliferativa.^{32,36}

Embora existam dados limitados sobre a maioria das glomerulonefrites primárias, a evidência disponível corrobora o fato de que a associação de hipertensão, proteinúria e comprometimento da função renal são preditores de piores desfechos da gravidez.^{7,33,36,37} O uso de ácido acetilsalicílico no início da gravidez é recomendado por alguns autores para melhorar a placentação na glomerulonefrite primária e secundária.^{35,38}

LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO (LES)

O LES é uma doença inflamatória crônica autoimune com alta prevalência em mulheres em idade reprodutiva, com nefrite lúpica afetando aproximadamente 50% dos casos. Esta doença pode surgir pela primeira vez durante a gravidez. As modificações fisiológicas desse período podem influenciar o curso do LES e suas manifestações renais.^{14,36,39,40}

Atualmente, a gravidez com nefrite lúpica é bem-sucedida em muitos casos devido às melhores estratégias de tratamento e ao reconhecimento da importância de induzir e manter a remissão da doença antes da concepção - recomendado por pelo menos 6 meses para reduzir as crises durante a gravidez.

Uma equipe multidisciplinar é vital para o controle bem-sucedido da nefrite lúpica e da gravidez (incluindo obstetras, reumatologistas e nefrologistas).^{36,39,41}

As contraindicações absolutas para a gravidez incluem hipertensão pulmonar grave, doença pulmonar restritiva e insuficiência cardíaca. A DRC grave com creatinina sérica > 2,5 mg/dL (estágios 3-5) representa uma contraindicação relativa à gravidez.^{32,39,42}

O uso de ácido acetilsalicílico (100-150mg) durante a gravidez é recomendado em todas as mulheres com nefrite lúpica. Mulheres com LES e síndrome antifosfolípide devem receber adicionalmente heparina de baixo peso molecular em dosagem profilática para prevenir resultados obstétricos e fetais adversos.^{36,39,41}

A síndrome do lúpus neonatal pode ocorrer com manifestações cutâneas, hematológicas e cardíacas (ou seja, bloqueio cardíaco congênito). Esta é uma complicação incomum associada à presença de anticorpos maternos contra ribonucleoproteínas intracelulares para o antígeno da síndrome de Sjögren tipo A (SSA) e o antígeno do tipo B da síndrome de Sjögren (SSB) transportados através da barreira transplacentária. O rastreamento com ecocardiograma fetal é recomendado para pacientes positivos para esses anticorpos e com suspeita de disritmia fetal ou miocardite. A triagem pode começar na 16-18 semanas para pacientes de alto risco (criança previamente com lúpus neonatal ou bloqueio cardíaco congênito) e é recomendado que seja semanal das semanas 18-26 e a cada 2 semanas até a semana 32.^{32,41-43}

O risco de complicações (pré-eclâmpsia, parto prematuro, baixo peso ao nascer, perda fetal, crises) está presente em todos os estágios da doença renal. A vigilância por sem fetal é recomendada com ultrassonografias no primeiro (11-14 semanas de gestação) e segundo trimestres (20-24 semanas), e exames subsequentes em intervalos de aproximadamente 4 semanas até o nascimento (ou mais próximo se houver suspeita de RCF ou PE).^{40,41}

O risco de crises de atividade da doença aumenta na gravidez e também no puerpério. Por esse motivo, o acompanhamento pós-parto deve ser intensificado nos primeiros 6 a 12 meses.^{36,41,43}

DOENÇA RENAL POLICÍSTICA AUTOSSÔMICA DOMINANTE (DRPAD)

A doença renal policística autossômica dominante é uma das doenças genéticas mais comuns no mundo (mutação dos genes PKD1 ou PKD2), com uma prevalência estimada de 4 em 10.000.⁴⁴⁻⁴⁶

O diagnóstico desta doença é mais frequente após a terceira década de vida, uma vez que as manifestações clínicas são raras antes desta idade, embora esses pacientes desenvolvam cistos renais progressivamente e mais precocemente na vida, e possam desenvolver DRT posteriormente.^{36,44,47}

Mulheres grávidas com DRPAD têm risco aumentado de pielonefrite, parto prematuro e PE, independentemente da presença de proteinúria ou hipertensão prévia.^{47,48}

Devido à natureza autossômica dominante da doença, há um risco de 50% de transmissão para a prole. O aconselhamento genético deve ser oferecido antes da concepção e durante a gravidez a todas as pacientes.^{45,49}

O diagnóstico genético pré-implantação e o diagnóstico genético fetal pré-natal estão atualmente disponíveis para evitar a transmissão de DRPAD em casos com mutação genética patogênica previamente identificada.^{50,51}

Embora estudos preconizassem anteriormente o parto cesáreo em todos os casos, mais recentemente, alguns grupos de estudo limitam essa indicação a mulheres com cistos grandes e sangramento recente ou maciço.^{14,32}

NEFROPATIA DIABÉTICA

A prevalência de diabetes mellitus está crescendo progressivamente, e essa doença é hoje a principal causa de DRT em todo o mundo.⁵² Pacientes com essa doença podem ter complicações micro e macrovasculares, incluindo nefropatia diabética, afetando 5-10% das gestações em mulheres com diabetes mellitus tipo 1.³⁶

A nefropatia diabética está associada a um aumento de 2 a 4 vezes no risco de complicações na gravidez (PE, parto prematuro) mencionado anteriormente e, além disso, está associada a um maior risco de malformações congênitas (defeitos cardíacos e do tubo neural) e morte perinatal.^{52,53}

Intervenções como bloqueadores do sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAAS) ou dieta restritiva de proteínas não podem ser continuadas durante a gravidez, mas alguns estudos sugerem uma redução nos desfechos adversos da gravidez e comorbidades com a manutenção desta terapia até que a gravidez seja confirmada.⁵⁴

O aconselhamento para atingir o controle ideal de glicose e hipertensão antes da gravidez é fundamental para melhorar os resultados da gravidez e minimizar a probabilidade de malformações congênitas, uma vez que um aumento linear dessas complicações é descrito para níveis mais elevados de hemoglobina A1c.⁵⁵

O objetivo é atingir o controle glicêmico pré-concepção e mantê-lo durante a gravidez e pós-parto, embora isso possa ser altamente desafiador devido ao ambiente hormonal durante a gravidez, que aumenta a resistência à insulina e, conseqüentemente, a necessidade de dose de insulina.^{55,56}

COMORBIDADES E PROGRESSÃO DA DOENÇA RENAL SUBJACENTE

HIPERTENSÃO (HTA) E TRANSTORNOS HIPERTENSIVOS (PE E HELLP)

A hipertensão crônica é indiscutivelmente a comorbidade mais comum da DRC, afetando 20-50% das gestantes com essa condição.²⁸ A presença de hipertensão na DRC aumenta substancialmente o risco de complicações durante a gravidez.

O risco de desenvolver hipertensão durante a gravidez é mais comum em doenças renais específicas, como diabetes, nefropatia, DRPAD e glomerulonefrite. Esse risco também aumenta ao longo dos estágios da DRC, assim como a probabilidade de deterioração da HTA pré-existente é maior.⁵⁷

Independentemente de ser um novo quadro ou hipertensão crônica, essa condição deve ser controlada e tratada com medicação adequada (Tabela 2). A literatura atual corrobora um controle rígido da pressão diastólica (85 mmHg vs. 100 mmHg) na população geral de gestantes com HTA, já que isso não aumenta os desfechos adversos da gravidez como se acreditava anteriormente.⁵⁸ Mais recentemente, especialistas em DRC e gravidez recomendam esta abordagem, embora mais estudos precisem ser desenvolvidos para reproduzir esse efeito nesta população específica.^{7,59}

TABELA 2 DROGAS ANTI-HIPERTENSIVAS USADAS EM PACIENTES COM DRC NA CONCEPÇÃO, GESTAÇÃO E LACTAÇÃO

| DROGAS | Concepção | | Gestação | | Lactação |
|---|--|--|--|--|---|
| | Seguro/Inseguro | Seguro/Inseguro (FDA) | Efeitos maternos | Efeitos fetais | Seguro/Inseguro |
| DROGAS ANTIHIPERTENSIVAS | | | | | |
| PRIMEIRA ESCOLHA | | | | | |
| Labetalol | Seguro | Seguro (C) | Nenhum | Sem Teratogenicidade | Seguro |
| Nifedipina | Seguro | Seguro (C) | Nenhum | Sem Teratogenicidade | Seguro |
| Alfa-metildopa | Seguro | Seguro (B) | Nenhum | Sem Teratogenicidade | Evitar risco de depressão pós-parto |
| SECOND-CHOICE DRUGS | | | | | |
| Beta bloqueadores | Seguro | Seguro (metoprolol -C Pindolol - B Atenolol -D) | Pode induzir hipoglicemia, hipotensão e bradicardia (geralmente discreta e transitória) no parto Mais comum ter efeitos colaterais e volta da hipertensão quando da interrupção | RCF em alguns estudos; Bradicardia fetal com atenolol no primeiro trimestre | Seguro |
| Clonidina | Seguro | Seguro (C) | | RCF (incomum) | Seguro |
| Diuréticos | Seguro | Seguro – usar com cautela (Hidroclorotiazida - B Amilorida - B) | Tiazídicos podem ser mantidos em pacientes que já estavam em tratamento. Amilorida – usado em casos selecionados com síndrome de Gitelman | Provoca diurese no feto | Seguro |
| EVITAR | | | | | |
| Inibidores da enzima convertora de angiotensina | Seguro até o 1º trimestre se necessário para nefroproteção | Inseguro (D) | Nenhum | Teratogenicidade no 2º e 3º trimestres, incluindo oligohidrânio, Anúria neonatal e insuficiência renal, contraturas dos membros, anomalias craniofaciais, Hipoplasia pulmonar e persistência do canal arterial | Dados de segurança disponíveis para captopril e enalapril |
| Bloqueadores dos receptores de angiotensina | Inseguro (dados insuficientes) | Inseguro (D) | | | Dados insuficientes |

A pré-eclâmpsia é uma condição caracterizada por hipertensão identificada pela primeira vez e disfunção significativa de órgão-alvo (trombocitopenia, insuficiência renal, função hepática prejudicada, edema pulmonar, cefaléia de início recente não explicada por diagnósticos alternativos) com ou sem proteinúria na última metade de gravidez (> 20 semanas de gestação) ou pós-parto. A pré-eclâmpsia é considerada sobreposta quando complica a hipertensão crônica pré-existente. Mulheres com insuficiência renal e estágios iniciais de DRC, incluindo receptoras de transplante renal, têm um risco notavelmente maior de desenvolver PE durante a gravidez.^{20,60}

A síndrome HELLP é considerada uma forma grave de PE, embora alguns autores ainda defendam que seja um distúrbio diferente.⁶¹ As características predominantes dessa síndrome incluem hemólise, enzimas hepáticas elevadas e trombocitopenia, em vez de hipertensão ou disfunção do sistema nervoso central ou renal, embora o último também ocorra. A síndrome HELLP pode ter um início insidioso e atípico, com até 15% dos pacientes sem hipertensão ou proteinúria.^{60,62}

PROTEINURIA

O aumento da excreção de proteínas pode ocorrer em gestações saudáveis devido às alterações fisiológicas que levam a um aumento na filtração glomerular.⁶³ Na DRC, valores de proteinúria acima de 3 g/dL estão associados à doença glomerular aguda e crônica e à profilaxia com Heparina de baixo peso molecular em pacientes nefróticas (devido ao aumento do risco trombótico na gravidez) e ácido acetilsalicilato em todas as pacientes com qualquer grau de proteinúria é recomendado.^{32,38}

Proteinúria e/ou hipertensão levam a um risco aumentado de desfechos fetais e maternos adversos na gravidez (incluindo PE).^{11,64} Agentes terapêuticos que diminuem a taxa de excreção de proteínas, como inibidores da enzima conversora de angiotensina (ECA) e inibidores do receptor de angiotensina II demonstraram efeitos teratogênicos e não podem ser usados durante a gravidez.^{65,66}

A distinção entre proteinúria da doença renal e proteinúria devido à pré-eclâmpsia pode ser dificultada pelas diferentes estratégias de manejo associadas a cada patologia. Os elementos úteis para esta distinção são a idade gestacional (PE é menos provável antes das 20 semanas), a quantificação da excreção de proteínas no início da gravidez em mulheres com risco de

doença renal (hipertensão crônica, diabetes mellitus e lúpus eritematoso sistêmico) e novos marcadores angiogênicos e antiangiogênicos (consulte Desafios de diagnóstico da DRC na gravidez abaixo).^{67,68}

A dieta pobre em proteínas pode melhorar moderadamente o efeito de hiperfiltração na gravidez e pode ser implementada com segurança em pacientes grávidas com DRC e proteinúria.⁶⁹

ANEMIA

A anemia na DRC pode ter diferentes causas, como distúrbios na homeostase do ferro (via excesso de hepcidina) ou deficiência de eritropoietina (EPO), que é um dos principais reguladores da produção de hemácias.^{70,71} Essa molécula tem origem em células semelhantes a fibroblastos no rim, e devido ao aumento da necessidade de células plasmáticas durante a gravidez, sua produção é duplicada.

Na DRC, o aumento gestacional do volume plasmático não é acompanhado por aumento semelhante na massa sanguínea vermelha, e os níveis de hemoglobina caem devido à hemodiluição.^{70,72} A anemia na DRC está associada ao aumento de hospitalizações, prejuízo cognitivo e mortalidade, e na gravidez, está associada a desfechos fetais adversos, como prematuridade e baixo peso ao nascimento.^{70,73}

O tratamento da anemia é essencial para a prevenção de desfechos adversos materno-fetais. A EPO é uma molécula grande e não atravessa a barreira placentária. A suplementação com EPO sintética é relativamente segura na gravidez e pode ser necessária mesmo nos estágios iniciais da DRC (Tabela 1).

A deficiência de ferro também pode estar envolvida na anemia na gravidez e na DRC, e a suplementação de ferro pode ser necessária além da EPO.⁷⁵ A literatura atual corrobora uma resposta terapêutica mais eficiente com ferro intravenoso, especialmente em estágios mais elevados da doença, mas o ferro por via oral é altamente seguro e eficiente.⁷³

DESFECHOS FETAIS - VIGILÂNCIA, RISCOS E PARTO

A doença renal pode afetar adversamente a gravidez mesmo nos estágios iniciais.²⁸ Recém-nascidos de mães com DRC, em comparação com mães normais, correm o risco de parto prematuro (20% a 50%), RCF (cinco vezes maior), bebês pequenos para a idade gestacional (três vezes maior), mortalidade neonatal (cinco vezes maior), natimortos (9 vezes maior) e baixo peso ao nascimento (cinco vezes maior).^{26,76,77}

A vigilância deve incluir a triagem nos primeiro e segundo trimestres, seguida por avaliações quinzenais do crescimento após 28-30 semanas, combinadas com estudos Doppler para detectar RCF em estágio inicial.^{13,78,79}

A gonadotrofina coriônica humana sérica faz parte da triagem no primeiro e no segundo trimestres. Na DRC avançada, pode haver níveis séricos mais elevados desse hormônio devido à sua excreção deficiente pelo rim. Consequentemente, os testes falso-positivos aumentam a necessidade de alternativas de diagnóstico pré-natal (DNA livre de células, amostra de vilosidades coriônicas ou amniocentese).^{80,81}

A cardiocografia é um importante instrumento na avaliação fetal, e deve ser considerada na vigilância da gestante com DRC.^{13,78}

O parto deve ser individualizado de acordo com as diferentes complicações da gravidez. Da mesma forma que as gestações normais, o parto eletivo é indicado se o trabalho de parto não tiver ocorrido na data estimada para o parto (39 a 40 semanas).^{82,83} Se houver um distúrbio hipertensivo, estudos recentes apoiam o manejo expectante para mulheres com hipertensão não grave até 37 semanas de gestação. As indicações para a interrupção da gravidez incluem hipertensão incontrolável com ou sem PE sobreposta, RCF grave e modificações no perfil biofísico fetal.^{13,78,84,85}

Se houver agravamento significativo/progressivo da função renal materna, uma decisão individualizada entre a interrupção da gravidez (nos estágios iniciais), o parto e o início da diálise (em circunstâncias específicas) deve ser discutida entre o paciente e a equipe médica.^{63,86}

Com relação ao parto, a DRC não é uma contraindicação para o parto vaginal, e este é o método preferido de parto se não houver outra indicação para cesariana.^{86,87}

DESAFIOS DIAGNÓSTICOS DA DRC NA GRAVIDEZ (BIOMARCADORES, ULTRA-SOM, BIÓPSIA RENAL)

O diagnóstico diferencial entre DRC e pré-eclâmpsia permanece desafiador devido à sobreposição de sintomas (hipertensão) e parâmetros analíticos (proteinúria significativa). Esforços têm sido feitos para estudar possíveis novos biomarcadores e parâmetros de ultrassom para ajudar no diagnóstico dessas patologias.^{57,68}

Em relação aos estudos de ultrassom, a literatura recente mostra que o fluxo anormal do útero (índice de resistência alterado ou entalhe diastólico precoce)

e artérias umbilicais (índice de pulsatilidade alterado ou padrões anormais de formas de onda Doppler da artéria umbilical, especialmente ausência ou reversão das velocidades diastólicas finais) são altamente sugestivos de pré-eclâmpsia e, na outra extremidade, fluxo normal de ambos os vasos são mais sugestivos de DRC, na presença de hipertensão e proteinúria. Essas descobertas precisam de mais confirmação.⁶⁸

A proporção entre biomarcadores antiangiogênicos, como tirosina quinase-1 tipo FMS solúvel (sFLT1) e marcadores angiogênicos, como fator de crescimento placentário (PLGF), demonstrou ser útil para prever pré-eclâmpsia em gestações complicadas por hipertensão e a necessidade de ação mais ou menos urgente.^{27,67,88,89}

Em relação à DRC, esses biomarcadores seguem o mesmo padrão gestacional de mulheres sem doença preexistente, o que corrobora a contribuição substancial da insuficiência placentária na patogênese da PE e, consequentemente, esta relação pode ser uma ferramenta útil na distinção entre DRC e este distúrbio hipertensivo.^{27,89}

A biópsia renal não é contraindicada durante a gravidez e pode ser uma ferramenta útil na definição do curso do tratamento e vigilância na gravidez, embora uma taxa mais elevada de complicações desse procedimento possa ocorrer especialmente em torno de 25 semanas de gestação.⁹⁰⁻⁹² Devido ao crescimento uterino avançado e benefícios limitados do diagnóstico no final da gravidez, é aconselhável evitar biópsias após 30 semanas de gestação.

A decisão por esse procedimento deve ser individualizada e recomenda-se fazer a biópsia no pré-concepcional ou no início da gravidez (antes das 25 semanas) para reduzir suas complicações.^{63,93,94}

MANEJO TERAPÊUTICO - DROGAS, DIÁLISE E TRANSPLANTE

O manejo de medicamentos na gravidez com DRC apresenta um desafio. Para reduzir as complicações da gravidez na doença renal, independentemente das comorbidades, as modificações terapêuticas devem ser iniciadas no pré-parto (Tabelas 1 e 2).^{95,96}

Vários medicamentos usados no controle da hipertensão, no manejo de doenças autoimunes ou na prevenção da rejeição do transplante em pacientes com DRC podem ter efeitos teratogênicos e devem ser descontinuados ou alterados antes ou no início da gravidez.^{6,95}

Além disso, a suplementação pré-natal é essencial e deve ser iniciada antes da concepção em doses adequadas (4 mg/dia de ácido fólico e 200 mcg/dia de iodo em mulheres sem tireoidopatias).^{97,98}

MEDICAMENTOS ANTI-HIPERTENSOS

O controle da pressão arterial antes e durante a gravidez é uma prioridade para evitar complicações como a pré-eclâmpsia. Diferentes classes de medicamentos podem ser usadas, mas classes mais antigas de anti-hipertensivos, como labetalol, nifedipina, metildopa, são consideradas mais seguras durante a gravidez, e são drogas de primeira linha utilizadas no controle da pressão arterial durante este período.^{57,63,96}

Drogas que podem bloquear o SRAA, como inibidores da ECA e bloqueadores do receptor da angiotensina, são capazes de prover nefroproteção e retardar a progressão da doença renal. Esses medicamentos podem passar pela barreira placentária e são fetotóxicos, principalmente no segundo e terceiro trimestres, causando restrição do crescimento intrauterino, displasia renal, oligohidrânio e morte fetal.^{13,29,99}

Em mulheres aderentes com ciclos menstruais regulares, existe a possibilidade de continuar este medicamento até um teste de gravidez positivo ou durante as primeiras semanas de gravidez para oferecer nefroproteção adicional.^{14,100}

DROGAS IMUNOSSUPRESSORAS

Um componente autoimune está por trás de várias doenças renais que podem levar à DRC (LES, glomerulonefrite primária), e medicamentos imunossupressores podem ajudar a induzir ou manter o controle dessas patologias. Esta classe de medicamento é usada também em pacientes transplantados para prevenir a rejeição do enxerto.⁹²

Medicamentos como esteróides, azatioprina e inibidores da calcineurina (ciclosporina e tacrolimus) têm um bom perfil de segurança e podem ser usados na gravidez.^{29,31}

A prednisona é recomendada, pois apenas uma pequena fração deste esteróide passa pela barreira placentária. Mulheres que tomam doses superiores a 5 mg por dia com mais de 3 semanas de gravidez, nos seis meses anteriores ao parto, podem ter supressão da função hipotálamo-pituitária-adrenal, e pode-se considerar administração de esteróides intravenosos no momento do parto para cobrir o estresse causado por este processo.^{14,87,92}

Alguns imunossupressores são conhecidos por seus efeitos teratogênicos e devem ser interrompidos ou substituídos, idealmente 3 meses antes da gravidez, para ajustar as doses da nova medicação e avaliar a manutenção da remissão.^{19,29,92}

O micofenolato de mofetil e a ciclofosfamida são teratogênicos durante a gravidez.^{31,101,102} O micofenolato de mofetil pode ser usado em pacientes com LES para prevenir crises e também após o transplante renal, mas apresenta um alto risco de aborto espontâneo e um padrão conhecido de toxicidade fetal que pode causar unhas hipoplásicas, encurtamento dos dedos, micrognatia, fenda labial e palatina, hérnia diafragmática e defeitos cardíacos congênitos.^{101,103} A ciclofosfamida é um agente alquilante usado em pacientes com glomerulonefrite rapidamente progressiva devido ao seu potente efeito imunossupressor. O uso dessa droga é contraindicado na gravidez e lactação, pois é transferido pela placenta e para o leite materno, causando anomalias congênitas do crânio, ouvido, face, membros e órgãos viscerais do feto.

AGENTES BIOLÓGICOS

Doenças autoimunes e/ou inflamatórias podem ter manifestações renais que levam à DRC (por exemplo, LES e glomerulopatias). Estudos das diferentes vias inflamatórias e mediadores que causam essas doenças levaram a avanços extraordinários no tratamento dessas doenças. Vários novos agentes biológicos foram introduzidos na terapia de doenças autoimunes e melhoraram a evolução dos pacientes (por exemplo, rituximabe na glomerulonefrite membranosa e LES, belimumabe no LES).¹⁰⁵⁻¹⁰⁷

Os agentes biológicos são derivados de IgG, diferindo em estrutura, meia-vida e passagem pela placenta. A transferência placentária de IgG é limitada durante a organogênese, mas aumenta gradativa e exponencialmente desde o início do segundo trimestre até o termo (Tabela 1).^{105,108}

Há pouca informação sobre a segurança desses agentes na gravidez. Os diferentes agentes têm recomendações e estudos distintos quanto ao uso durante a pré-concepção, gravidez e lactação. As decisões devem ser individualizadas, considerando os possíveis riscos desses medicamentos (ou seja, risco de infecção oportunista, malformações estruturais, aborto espontâneo, parto prematuro) versus o risco de recidiva da doença materna devido à interrupção do uso desses agentes terapêuticos.^{31,105}

OUTROS MEDICAMENTOS USADOS NA GRAVIDEZ

A hidroxicloroquina é um medicamento imunomodulador usado no LES para prevenir crises com dados de segurança conhecidos durante a gravidez e a lactação. Ela atravessa a barreira placentária, mas não está associada à toxicidade fetal. Também está associada a evidências de melhora da placentação e prevenção de RCF e bloqueio cardíaco.^{29,41}

O uso de aspirina durante a gravidez na DRC é altamente recomendado a partir de 12 semanas de gestação até 36 semanas. Este medicamento demonstrou reduzir as taxas de pré-eclâmpsia durante a gravidez, sem efeitos colaterais hemorrágicos adicionais.^{29,57,96}

Em pacientes com proteinúria aumentada (limiar ainda indefinido), existe um risco maior de eventos trombóticos. Em mulheres grávidas com proteinúria, a heparina de baixo peso molecular é recomendada e tem um perfil seguro, uma vez que há pouca ou nenhuma transferência placentária.^{13,29,96}

DIÁLISE

No passado, a gravidez era contraindicada em mulheres em terapia de substituição renal. Atualmente, observamos um aumento de gestações de mulheres em diálise devido a diversos fatores, como aumento da idade materna, avanços na realização de diálise crônica e disponibilidade limitada de órgãos para transplante.¹⁰⁹⁻¹¹¹

A relação direta entre a taxa de filtração glomerular e a fertilidade e disfunção sexual está bem estabelecida.^{19,22} Estudos demonstraram que a porcentagem de mulheres em diálise com ciclos menstruais regulares (42%) é inferior quando comparada a mulheres com DRC antes da diálise (75%). Uma porcentagem significativa de mulheres em diálise é amenorreica (37-60%).²³

No entanto, esse comprometimento da fertilidade não elimina a necessidade de contracepção eficiente.¹⁰⁹ Novas evidências mostram que o aumento das horas de diálise (de 16,5 horas para 28 horas) pode levar ao retorno dos ciclos menstruais em mulheres anteriormente amenorreicas, e a intensificação adicional de diálise pode aumentar as taxas de concepção em até 15,6%.^{109,112}

Em mulheres grávidas com DRC, as indicações para iniciar a diálise durante a gravidez são principalmente as mesmas que em outras pacientes:

1. Alterações metabólicas e eletrolíticas que não podem ser resolvidas com terapia medicamentosa;
2. Mulheres grávidas com função renal residual e depuração de creatinina $<20 \text{ mL/min/1,73m}^2$, com perda progressiva confirmada da função renal, ou mulheres nas quais os níveis de uréia excedem consistentemente 50-60 mg/dL (18-21 mmol/L).

Essas pacientes devem ser consideradas para hemodiálise, devido aos desfechos fetais adversos associados ao aumento das concentrações de uréia, que podem comprometer ainda mais a gravidez.^{86,109,110,113,114} Isso difere da abordagem em pacientes com DRC não grávidas, nas quais não há TFG mínima ou níveis limiares de uréia que forneçam uma indicação absoluta para iniciar a diálise na ausência de sintomas. No entanto, essa decisão deve ser sempre individualizada.^{113,114}

A taxa de nascidos vivos em diálise melhorou nas últimas décadas de 25% em 1960 para > 75% nos anos atuais, embora 53,4% dos bebês tenham nascido prematuros e 65% com baixo peso ao nascimento (<2,5 kg).¹¹⁵ Isso é devido ao fornecimento de diálise intensificada com regimes diários e noturnos de hemodiálise (HD) e diálise peritoneal (DP) intensificada, objetivando pelo menos 36 horas por semana (5-6 sessões/semana) para mulheres sem depuração renal residual.^{109,110,114,116} Vários estudos recentes corroboram esse achado e mostram que aumentos no número de horas de hemodiálise estão inversamente relacionados à taxa de nascimentos prematuros devido ao melhor controle do volume e depuração do nitrogênio da uréia no sangue e outros solutos. Os níveis de toxinas urêmicas estão diretamente correlacionados à mortalidade fetal, sem nenhum nascimento documentado com níveis de uréia > 60 mg/dL (21,4 mmol/L). As metas de tratamento para a uréia são definidas em níveis de uréia quase normais de aproximadamente 28-42 mg/dL (10-15 mmol/L) na pré-diálise.^{86,109,110,114,116}

Além disso, a diálise intensificada permite um melhor controle do ganho de peso interdialítico e melhor controle da pressão arterial com menos episódios hipotensivos. A redução da instabilidade hemodinâmica materna com esse regime dialítico é fundamental para evitar o comprometimento da circulação útero-placentária.⁸⁶ A taxa de PE em gestantes em diálise foi de 19,4%.^{86,115}

A DP durante a gravidez pode exigir ajustes para evitar sobrecarga de volume e intensa vigilância para sinais de peritonite. Uma porcentagem considerável de mulheres muda de DP para HD durante a gravidez, uma vez que os dados são limitados sobre as vantagens da DP ao longo deste período.^{13,117}

A taxa de complicações ainda é alta, apesar do início da diálise no início da gravidez, embora não seja incompatível com o sucesso da gravidez.^{88,110}

TRANSPLANTE

A gravidez em receptoras de transplante renal é relativamente incomum (5 casos em 100.000 nascimentos).¹¹⁸ O transplante aumenta a possibilidade de nascimento de um filho vivo em 10 vezes em mulheres grávidas com DRC em comparação com aquelas em diálise.^{119,120}

Não existe um momento pré-definido para a concepção e as evidências são limitadas, mas a maioria dos estudos relata que as mulheres são aconselhadas a esperar pelo menos 1 ano, e alguns critérios devem ser confirmados antes da gravidez^{121,122} (Figura 1).

Embora a taxa de nascidos vivos seja superior em mulheres com transplante renal (75-80%) em comparação com aquelas em diálise, essas gestações ainda apresentam uma taxa maior de complicações, apesar do restabelecimento da função renal.^{89,91} As complicações mais comuns são hipertensão, pré-eclâmpsia (26%), prematuridade (46%), recém-nascido pequeno para a idade gestacional (54%), maiores taxas de cesariana (53-72%) e perda da função do enxerto (27-34%).

Os fatores de risco para desfechos maternos e fetais insatisfatórios incluem ausência de função renal estável pré-gravidez com creatinina sérica elevada (> 1,5 mg/dL), e é demonstrado na literatura atual que taxas mais alta de perda da função do enxerto ocorrem nessas mulheres. O aconselhamento das mulheres sobre a longevidade do enxerto é indispensável quando se pensa em uma gravidez.^{120,124}

SEGUIMENTO DA GRAVIDEZ EM PACIENTES COM DRC

A gravidez em pacientes com DRC requer um regime de acompanhamento sistemático para adaptar prontamente as terapias para DRC a esse estado e identificar quaisquer complicações maternas ou fetais antes ou no início da gestação. A literatura atual corrobora a intensificação do seguimento com o aumento do estágio da DRC e também o aparecimento de comorbidades como hipertensão, proteinúria e doença sistêmica (Figura 2).^{32,63,87}

CONCLUSÕES

A gravidez em mulheres com DRC está se tornando mais frequente e requer aconselhamento e planejamento exaustivos desde a concepção até o parto. Para um acompanhamento criterioso e resultados exitosos, é fundamental reunir uma equipe multidisciplinar. As mulheres devem ser alertadas sobre os riscos da gravidez na DRC, e deve ser fornecido suporte terapêutico e emocional durante as diferentes fases da gestação.

RECOMENDAÇÕES

Sem episódios de rejeição durante um ou mais anos

Função renal estável e adequada (creatinina <1.5 mg/dL) e proteinúria ausente ou mínima

Ausência de infecções prejudiciais para o feto (ex. citomegalovirus)

Função renal estável com imunossuppressores de manutenção não teratogênicos

Fatores adicionais a ter em conta: rejeição no primeiro ano; idade materna; cumprimento da terapêutica médica; comorbidades que possam afetar a gravidez e função do transplante.

Figura 1. Recomendações da Sociedade Americana de Transplantes a serem seguidas antes da concepção.

Embora a taxa de gestações bem-sucedidas na DRC tenha melhorado ao longo dos anos, é essencial levar em consideração o alto número de gestações

complicadas por parto prematuro, hipertensão, pré-eclâmpsia e RCF, mesmo após o transplante, e aplicar as medidas corretas para diminuir esses riscos.

DOENÇA RENAL CRÔNICA

ABORDAGEM NA GRAVIDEZ

Otimização pré-concepcional

Otimização da doença primária e controle de complicações (PA < 140/90 mmHg e proteinúria)

Assegurar *Timing* da cessação de fármacos teratogênicos (IECA/BRA/Imunosupressores)

Ajustar medicação e iniciar ácido fólico

Orientação Inicial

Ácido fólico 5 mg

Iodo 0.2 mg (se função tireoideia normal)

Aspirina de baixa dose 150 mg

Orientação e seguimento

DRC

Estadio da DRC (TFG mL/min/1.73m²)

Estadio 1
(≥90)

Estadio 2
(60-89)

Estadio 3
(30-59)

Estádios 4-5
(0-29)

Sugestão de seguimento (adaptar se HTA em qualquer estadio)

4-6 semanas

4 semanas

3 semanas

1-2 semanas

Estudo analítico

4-6 semanas - análise de urina e urocultura, ionograma, creatinina, uréia, ácido úrico;
10-12 semanas: *clearance* creatinina e proteinúria 24 h

Igual ao estadio 1 → 4 semanas

Igual ao estadio 1 → 3 semanas;
Clearance de creatinina e proteinúria 24h mensalmente

Igual ao estadio 1 → 1-2 semanas;
Clearance de creatinina e proteinúria 24h 2xmês

Estudo imagiológico

Ecografia renovesical (se última >1 ano)

Igual ao estadio 1

Igual ao estadio 1

Igual ao estadio 1

Outros parâmetros

Ferritina; Vitamina D; Vitamina B12; Folatos; Albumina; Proteínas totais → no início

Ferritina; Vitamina D; Vitamina B12; Folatos; Albumina; Proteínas totais → a cada 10-12 semanas

Ferritina; Vitamina D; Vitamina B12; Folatos; Albumina; Proteínas totais → mensalmente em doentes com dieta

Ferritina; Vitamina D; Vitamina B12; Folatos; Albumina; Proteínas totais → mensalmente em doentes com dieta

- ✓ Rastreo de Diabetes Mellitus – o mais cedo possível
- ✓ Parâmetros imunológicos (C3/C4 séricos, anti-dsDNA, anticoagulante lúpico, anticorpos antifosfolipídicos; Anticorpos anti-SSA/SSB) – avaliar no LES e quando indicado
- ✓ Níveis de imunossupressão - mensalmente

Figura 2. Doença renal crônica na gravidez – manejo sugerido com base na abordagem do grupo italiano.

A educação das pacientes pela equipe médica (obstetrícia e nefrologia) é obrigatória para evitar gestações não planejadas e conseguir a concepção em uma determinada janela de oportunidade, melhorando assim os desfechos maternos e fetais.

CONTRIBUIÇÃO DO AUTOR

Inês Filipe Gouveia, Joana Raquel Silva, Clara Santos, Claudina Carvalho contribuíram substancialmente para a concepção ou desenho do estudo; coleta, análise ou interpretação dos dados; redação ou revisão crítica do manuscrito; e aprovação final da versão a ser publicada.

CONFLITO DE INTERESSE

Os autores declaram não haver conflito de interesses.

REFERÊNCIAS

1. Webster P, Lightstone L, McKay DB, Josephson MA. Pregnancy in chronic kidney disease and kidney transplantation. *Kidney Int.* 2017 May;91(5):1047-56.
2. Piccoli GB, Fassio F, Attini R, Parisi S, Biolcati M, Ferraresi M, et al. Pregnancy in CKD: whom should we follow and why?. *Nephrol Dial Transplant.* 2012 Oct;27(Suppl 3):iii111-8.
3. Van Balen VAL, Van Gansewinkel TAG, Haas S, Spaan JJ, Ghosein-Doha C, Van Kuijk SMJ, et al. Maternal kidney function during pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2019 Sep;54(3):297-307.
4. Fischer MJ. Chronic kidney disease and pregnancy: maternal and fetal outcomes. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2007 Apr;14(2):132-45.
5. Cheung KL, Lafayette RA. Renal physiology of pregnancy. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2013 May;20(3):209-14.
6. Hladunewich MA, Melamad N, Bramham K. Pregnancy across the spectrum of chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2016 May;89(5):995-1007.
7. Wiles KS, Nelson-Piercy C, Bramham K. Reproductive health and pregnancy in women with chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol.* 2018 Mar;14(3):165-84.
8. Jones DC, Hayslett JP. Outcome of pregnancy in women with moderate or severe renal insufficiency. *N Engl J Med.* 1996 Jul;335(4):226-32.
9. Lancet. Pregnancy and renal disease. *Lancet.* 1975 Oct;2(7939):801-2.
10. Herwig KR, Merrill JP, Jackson RL, Oken DE. Chronic renal disease and pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 1965 Aug;92:1117-21.
11. Davison JM, Lindheimer MD. Pregnancy and chronic kidney disease. *Semin Nephrol.* 2011 Jan;31(1):86-99.
12. He Y, Liu J, Cai Q, Lv J, Yu F, Chen Q, et al. The pregnancy outcomes in patients with stage 3-4 chronic kidney disease and the effects of pregnancy in the long-term kidney function. *J Nephrol.* 2018;31(6):953-60.
13. Fitzpatrick A, Mohammadi F, Jesudason S. Managing pregnancy in chronic kidney disease: improving outcomes for mother and baby. *Int J Womens Health.* 2016 Jul;8:273-85.
14. Piccoli GB, Cabiddu G, Attini R, Vigotti F, Fassio F, Rolfo A, et al. Pregnancy in chronic kidney disease: questions and answers in a changing panorama. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2015 Jul;29(5):625-42.
15. Levey AS, Jong PE, Coresh J, El Nahas M, Astor BC, Matsushita K, et al. The definition, classification, and prognosis of chronic kidney disease: a KDIGO Controversies Conference report. *Kidney Int.* 2011 Jul;80(1):17-28.
16. Davison JM, Dunlop W. Renal hemodynamics and tubular function normal human pregnancy. *Kidney Int.* 1980 Aug;18(2):152-61.
17. Wiles K, Bramham K, Seed PT, Nelson-Piercy C, Lightstone L, Chappell LC. Serum creatinine in pregnancy: a systematic review. *Kidney Int Rep.* 2018 Oct;4(3):408-19.
18. Harel Z, McArthur E, Hladunewich M, Dirk JS, Wald R, Garg AX, et al. Serum creatinine levels before, during, and after pregnancy. *JAMA.* 2019 Jan;321(2):205-7.
19. Ahmed SB, Vitek WS, Holley JL. Fertility, contraception, and novel reproductive technologies in chronic kidney disease. *Semin Nephrol.* 2017 Jul;37(4):327-36.
20. Burgner A, Hladunewich MA. Women's reproductive health for the nephrologist. *Am J Kidney Dis.* 2019 Nov;74(5):675-81.
21. Finkelstein FO, Shirani S, Wuert D, Finkelstein SH. Therapy insight: sexual dysfunction in patients with chronic kidney disease. *Nat Clin Pract Nephrol.* 2007 Apr;3(4):200-7.
22. Palmer BF, Clegg DJ. Gonadal dysfunction in chronic kidney disease. *Rev Endocr Metab Disord.* 2017 Mar;18(1):117-30.
23. Holley JL, Schmidt RJ, Bender FH, Dumler F, Schiff M. Gynecologic and reproductive issues in women on dialysis. *Am J Kidney Dis.* 1997 May;29(5):685-90.
24. Gajjar R, Miller SD, Meyers KE, Ginsberg JP. Fertility preservation in patients receiving cyclophosphamide therapy for renal disease. *Pediatr Nephrol.* 2015 Jul;30(7):1099-106.
25. Barrett PM, McCarthy FP, Kublickiene K, Cormican S, Judge C, Evans M, et al. Adverse pregnancy outcomes and long-term maternal kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Netw Open.* 2020 Feb;3(2):e1920964.
26. Holley JL, Bernardini J, Quadri KH, Greenberg A, Laifer SA. Pregnancy outcomes in a prospective matched control study of pregnancy and renal disease. *Clin Nephrol.* 1996 Feb;45(2):77-82.
27. Bramham K, Seed PT, Lightstone L, Nelson-Piercy C, Gill C, Webster P, et al. Diagnostic and predictive biomarkers for pre-eclampsia in patients with established hypertension and chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2016 Apr;89(4):874-85.
28. Piccoli GB, Cabiddu G, Attini R, Vigotti FN, Maxia S, Lepori N, et al. Risk of adverse pregnancy outcomes in women with CKD. *J Am Soc Nephrol.* 2015 Aug;26(8):2011-22.
29. Sarwar A. Drugs in renal disease and pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2019 Apr;57:106-19.
30. Samotij D, Reich A. Biologics in the treatment of lupus erythematosus: a critical literature review. *Biomed Res Int.* 2019 Jul;2019:8142368.
31. Gerosa M, Meroni PL, Cimaz R. Safety considerations when prescribing immunosuppression medication to pregnant women. *Expert Opin Drug Saf.* 2014 Dec;13(12):1591-9.
32. Cabiddu G, Castellino S, Gernone G, Santoro D, Moroni G, Giannattasio M, et al. A best practice position statement on pregnancy in chronic kidney disease: the Italian Study Group on Kidney and Pregnancy. *J Nephrol.* 2016;29(3):277-303.
33. Jungers P, Houillier P, Forget D, Labruine M, Skhiri H, Giatras I, et al. Influence of pregnancy on the course of primary chronic glomerulonephritis. *Lancet.* 1995 Oct;346(8983):1122-4.
34. Packham DK, North RA, Fairley KF, Kloss M, Whitworth JA, Kincaid-Smith P. Primary glomerulonephritis and pregnancy. *Q J Med.* 1989;71:537-53.
35. Limardo M, Imbasciati E, Ravani P, Surian M, Torres D, Gregorini G, et al. Pregnancy and progression of IgA nephropathy: results of an Italian multicenter study. *Am J Kidney Dis.* 2010 Aug;56(3):506-12.
36. Vidaeff AC, Yeomans ER, Ramin SM. Pregnancy in women with renal disease. Part II: specific underlying renal conditions. *Am J Perinatol.* 2008 Aug;25(7):399-405.
37. Packham D, Whitworth JA, Fairley KF, Kincaid-Smith P. Histological features of IgA glomerulonephritis as predictors of pregnancy outcome. *Clin Nephrol.* 1988 Jul;30(1):22-6.
38. Dodd JM, McLeod A, Windrim RC, Kingdom J. Antithrombotic therapy for improving maternal or infant health outcomes in women considered at risk of placental dysfunction. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013 Jul;(7):CD006780.

39. Fischer-Betz R, Specker C. Pregnancy in systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2017 Jun;31(3):397-414.
40. Kattah AG, Garovic VD. Pregnancy and lupus nephritis. *Semin Nephrol.* 2015 Sep;35(5):487-99.
41. Lightstone L, Hladunewich MA. Lupus nephritis and pregnancy: concerns and management. *Semin Nephrol.* 2017 Jul;37(4):347-53.
42. Imbasciati E, Tincani A, Gregorini G, Doria A, Moroni G, Cabiddu G, et al. Pregnancy in women with pre-existing lupus nephritis: predictors of fetal and maternal outcome. *Nephrol Dial Transplant.* 2009 Feb;24(2):519-25.
43. Saavedra MA, Cruz-Reyes C, Vera-Lastra O, Romero GT, Cruz-Cruz P, Arias-Flores R, et al. Impact of previous lupus nephritis on maternal and fetal outcomes during pregnancy. *Clin Rheumatol.* 2012 May;31(5):813-9.
44. Jung JH, Kim MJ, Lim HJ, Sung SA, Lee SY, Kim DW, et al. Successful pregnancy in a patient with autosomal dominant polycystic kidney disease on long-term hemodialysis. *J Korean Med Sci.* 2014 Feb;29(2):301-4.
45. Gall ECL, Audrezet MP, Le Meur Y, Chen JM, Férec C. Genetics and pathogenesis of autosomal dominant polycystic kidney disease: 20 years on. *Hum Mutat.* 2014 Dec;35(12):1393-406.
46. Willey CJ, Blais JD, Hall AK, Krasa HB, Makin AJ, Czerwiec FS. Prevalence of autosomal dominant polycystic kidney disease in the European Union. *Nephrol Dial Transplant.* 2017 Aug;32(8):1356-63.
47. Wu M, Wang D, Zand L, Harris PC, White WM, Garovic VD, et al. Pregnancy outcomes in autosomal dominant polycystic kidney disease: a case-control study. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2016 Mar;29(5):807-12.
48. Chapman AB, Johnson AM, Gabow PA. Pregnancy outcome and its relationship to progression of renal failure in autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol.* 1994 Nov;5(5):1178-85.
49. Arnaout MA. Molecular genetics and pathogenesis of autosomal dominant polycystic kidney disease. *Annu Rev Med.* 2001;52:93-123.
50. Murphy EL, Droher ML, DiMaio MS, Dahl NK. Preimplantation genetic diagnosis counseling in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Am J Kidney Dis.* 2018 Dec;72(6):866-72.
51. Balcells RT, Criach EA. Molecular diagnosis of autosomal dominant polycystic kidney disease. *Nefrologia.* 2011 Jan;31(1):35-43.
52. Piccoli GB, Clari R, Ghiotto S, Castelluccia N, Colombi N, Mauro G, et al. Type 1 diabetes, diabetic nephropathy, and pregnancy: a systematic review and meta-study. *Rev Diabet Stud.* 2013;10(1):6-26.
53. Podymow T, Joseph G. Preconception and pregnancy management of women with diabetic nephropathy on angiotensin converting enzyme inhibitors. *Clin Nephrol.* 2015 Feb;83(2):73-9.
54. Spotti D. Pregnancy in women with diabetic nephropathy. *J Nephrol.* 2019;32(3):379-88.
55. Bramham K. Diabetic nephropathy and pregnancy. *Semin Nephrol.* 2017 Jul;37(4):362-9.
56. Steel JM, Johnstone FD, Hume R, Mao JH. Insulin requirements during pregnancy in women with type I diabetes. *Obstet Gynecol.* 1994 Feb;83(2):253-8.
57. Piccoli GB, Cabiddu G, Attini R, Parisi S, Fassio F, Loi V, et al. Hypertension in CKD pregnancy: a question of cause and effect (cause or effect? this is the question). *Curr Hypertens Rep.* 2016 Apr;18:35.
58. Magee LA, Von Dadelszen P, Rey E, Ross E, Asztalos E, Murphy KE, et al. Less-tight versus tight control of hypertension in pregnancy. *N Engl J Med.* 2015 Jan;372(5):407-17.
59. American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG). ACOG Practice Bulletin No. 203: chronic hypertension in pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2019 Jan;133(1):e26-e50.
60. American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG). Gestational hypertension and preeclampsia: ACOG Practice Bulletin, Number 222. *Obstet Gynecol.* 2020 Jun;135(6):e237-e60.
61. Sibai BM. Diagnosis, controversies, and management of the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count. *Obstet Gynecol.* 2004 May;103(5 Pt 1):981-91.
62. Martin Junior JN, Rinehart BK, May WL, Magann EF, Terrone DA, Blake PG. The spectrum of severe preeclampsia: comparative analysis by HELLP (hemolysis, elevated liver enzyme levels, and low platelet count) syndrome classification. *Am J Obstet Gynecol.* 1999 Jun;180(6 Pt 1):1373-84.
63. Hladunewich MA. Chronic kidney disease and pregnancy. *Semin Nephrol.* 2017 Jul;37(4):337-46.
64. Lindheimer MD, Kanter D. Interpreting abnormal proteinuria in pregnancy: the need for a more pathophysiological approach. *Obstet Gynecol.* 2010 Feb;115(2 Pt 1):365-75.
65. Abalos E, Duley L, Steyn DW, Gialdini C. Antihypertensive drug therapy for mild to moderate hypertension during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018 Oct;10(10):CD002252.
66. Magee LA, Pels A, Helewa M, Rey E, Von Dadelszen P, Canadian Hypertensive Disorders of Pregnancy Working Group. Diagnosis, evaluation, and management of the hypertensive disorders of pregnancy: executive summary. *J Obstet Gynaecol Can.* 2014 May;36(5):575-6.
67. Rolfo A, Attini R, Nuzzo AM, Piazzese A, Parisi S, Ferraresi M, et al. Chronic kidney disease may be differentially diagnosed from preeclampsia by serum biomarkers. *Kidney Int.* 2013 Jan;83(1):177-81.
68. Piccoli GB, Gaglioti P, Attini R, Parisi S, Bossotti C, Olearo E, et al. Pre-eclampsia or chronic kidney disease? The flow hypothesis. *Nephrol Dial Transplant.* 2013 May;28(5):1199-206.
69. Piccoli GB, Leone F, Attini R, Parisi S, Fassio F, Deagostini MC, et al. Association of low-protein supplemented diets with fetal growth in pregnant women with CKD. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2014 May;9(5):864-73.
70. Atkinson MA, Warady BA. Anemia in chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol.* 2018 Feb;33(2):227-38.
71. Babitt JL, Lin HY. Mechanisms of anemia in CKD. *J Am Soc Nephrol.* 2012 Oct;23(10):1631-4.
72. McMullin MF, White R, Lappin T, Reeves J, MacKenzie G. Haemoglobin during pregnancy: relationship to erythropoietin and haematocrit status. *Eur J Haematol.* 2003 Jul;71(1):44-50.
73. Shepshelovich D, Rozen-Zvi B, Avni T, Gafer U, Gafer-Gvili A. Intravenous versus oral iron supplementation for the treatment of anemia in CKD: an updated systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis.* 2016 Nov;68(5):677-90.
74. Sanchez-Gonzalez LR, Castro-Melendez SE, Angeles-Torres AC, Castro-Cortina N, Escobar-Valencia A, Quiroga-Garza A. Efficacy and safety of adjuvant recombinant human erythropoietin and ferrous sulfate as treatment for iron deficiency anemia during the third trimester of pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2016 Oct;205:32-6.
75. Bonomini M, Del Vecchio L, Sirolli V, Locatelli F. New treatment approaches for the anemia of CKD. *Am J Kidney Dis.* 2016 Jan;67(1):133-42.
76. Nevis IF, Reitsma A, Dominic A, McDonald S, Thabane L, Akl EA, et al. Pregnancy outcomes in women with chronic kidney disease: a systematic review. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011 Nov;6(11):2587-98.
77. Fischer MJ, Leherz SD, Hebert JR, Parikh CR. Kidney disease is an independent risk factor for adverse fetal and maternal outcomes in pregnancy. *Am J Kidney Dis.* 2004 Mar;43(3):415-23.
78. American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG). ACOG Practice Bulletin No. 204: fetal growth restriction. *Obstet Gynecol.* 2019 Feb;133(2):e97-e109.
79. Turan OM, Turan S, Gungor S, Berg C, Moyano D, Gembruch U, et al. Progression of Doppler abnormalities in intrauterine growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2008 Aug;32(2):160-7.
80. Benachi A, Dreux S, Kaddioui-Maalej S, Czerkiewicz I, Fakhouri F, Thervet E, et al. Down syndrome maternal serum screening in patients with renal disease. *Am J Obstet Gynecol.* 2010 Jul;203(1):60.e1-60.e4.

81. Valentin M, Muller F, Beaujard MP, Dreux S, Czerkiewicz I, Meyer V, et al. First-trimester combined screening for trisomy 21 in women with renal disease. *Prenat Diagn.* 2015 Mar;35(3):244-8.
82. Hersh AR, Skeith AE, Sargent JA, Caughey AB. Induction of labor at 39 weeks of gestation versus expectant management for low-risk nulliparous women: a cost-effectiveness analysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2019 Jun;220(6):590.e1-590.e10.
83. Society of Maternal-Fetal Publications Committee (SMFM). SMFM statement on elective induction of labor in low-risk nulliparous women at term: the ARRIVE trial. *Am J Obstet Gynecol.* 2019 Jul;221(1):B2-B4.
84. Baião AER, Carvalho PRN, Moreira MEL, Sá RAM, Gomes Junior SC. Predictors of perinatal outcome in early-onset fetal growth restriction: a study from an emerging economy country. *Prenat Diagn.* 2020 Feb;40(3):373-9.
85. Frusca T, Todros T, Lees C, Bilardo CM, TRUFFLE Investigators. Outcome in early-onset fetal growth restriction is best combining computerized fetal heart rate analysis with ductus venosus Doppler: insights from the trial of umbilical and fetal flow in Europe. *Am J Obstet Gynecol.* 2018 Feb;218(2S):S783-S9.
86. Alkhunaizi A, Melamed N, Hladunewich MA. Pregnancy in advanced chronic kidney disease and end-stage renal disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2015 May;24(3):252-9.
87. Hui D, Hladunewich MA. Chronic kidney disease and pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2019 Jun;133(6):1182-94.
88. Acharya A. Promising biomarkers for superimposed pre-eclampsia in pregnant women with established hypertension and chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2016 Apr;89(4):743-6.
89. Rolfo A, Attini R, Tavassoli E, Neve FV, Nigra M, Cicilano M, et al. Is it possible to differentiate chronic kidney disease and pre-eclampsia by means of new and old biomarkers? A prospective study. *Dis Markers.* 2015;2015:127083.
90. Chen HH, Lin HC, Yeh JC, Chen CP. Renal biopsy in pregnancies complicated by undetermined renal disease. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2001 Oct;80(10):888-93.
91. Piccoli GB, Daidola G, Attini R, Fassio F, Naretto C, Deagostini MC, et al. Kidney biopsy in pregnancy: evidence for counselling? A systematic narrative review. *BJOG.* 2013 Mar;120(4):412-27.
92. Smyth A, Radovic M, Garovic VD. Women, kidney disease, and pregnancy. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2013 Sep;20(5):402-10.
93. Day C, Hewins P, Hildebrand S, Sheikh L, Taylor G, Kilby M, et al. The role of renal biopsy in women with kidney disease identified in pregnancy. *Nephrol Dial Transplant.* 2008 Jan;23(1):201-6.
94. Kuller JA, D'Andrea NM, McMahan MJ. Renal biopsy and pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2001 May;184(6):1093-6.
95. Maynard SE, Thadhani R. Pregnancy and the kidney. *J Am Soc Nephrol.* 2009 Jan;20(1):14-22.
96. Marsh JE, Maclean D, Pattison JM. Drugs in pregnancy. Renal disease. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2001;15:891-901.
97. McNulty B, McNulty H, Marshall B, Ward M, Molloy AM, Scott JM, et al. Impact of continuing folic acid after the first trimester of pregnancy: findings of a randomized trial of folic acid supplementation in the second and third trimesters. *Am J Clin Nutr.* 2013 Jul;98(1):92-8.
98. Harding KB, Pena-Rosas JP, Webster AC, Yap CM, Payne BA, Ota E, et al. Iodine supplementation for women during the preconception, pregnancy and postpartum period. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017 Mar;3(3):CD011761.
99. Ito S. Mother and child: medication use in pregnancy and lactation. *Clin Pharmacol Ther.* 2016 Jul;100(1):8-11.
100. Bateman BT, Patorno E, Desai RJ, Seely EW, Mogun H, Dejene SZ, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and the risk of congenital malformations. *Obstet Gynecol.* 2017 Jan;129(1):174-84.
101. Perez-Aytes A, Marin-Reina P, Boso V, Ledo A, Carey JC, Vento M. Mycophenolate mofetil embryopathy: a newly recognized teratogenic syndrome. *Eur J Med Genet.* 2016 Sep;60(1):16-21.
102. Rengasamy P. Congenital malformations attributed to prenatal exposure to cyclophosphamide. *Anticancer Agents Med Chem.* 2017;17(9):1211-27.
103. Anderka MT, Lin AE, Abuelo DN, Mitchell AA, Rasmussen SA. Reviewing the evidence for mycophenolate mofetil as a new teratogen: case report and review of the literature. *Am J Med Genet A.* 2009 Jun;149A(6):1241-8.
104. Zemlicki D, Lishner M, Degendorfer P, Panzarella T, Sutcliffe SB, Koren G. Fetal outcome after in utero exposure to cancer chemotherapy. *Arch Intern Med.* 1992 Mar;152(3):573-6.
105. Ostensen M. The use of biologics in pregnant patients with rheumatic disease. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2017;10(6):661-9.
106. Karras A, Jayne D. New biologics for glomerular disease on the horizon. *Nephron Clin Pract.* 2014;128(3-4):283-91.
107. Imran TF, Yick F, Verma S, Estiverne C, Ogbonnaya-Odor C, Thiruvurudsothy S, et al. Lupus nephritis: an update. *Clin Exp Nephrol.* 2016 Feb;20(1):1-13.
108. Ostensen M, Lockshin M, Doria A, Meroni P, Gordon C, Brucato A, et al. Update on safety during pregnancy of biological agents and some immunosuppressive anti-rheumatic drugs. *Rheumatology (Oxford).* 2008 Jun;47(Suppl 3):iii28-31.
109. Hladunewich M, Schatell D. Intensive dialysis and pregnancy. *Hemodial Int.* 2016;20:339-48.
110. Piccoli GB, Minelli F, Versino E, Cabiddu G, Attini R, Vigotti FN, et al. Pregnancy in dialysis patients in the new millennium: a systematic review and meta-regression analysis correlating dialysis schedules and pregnancy outcomes. *Nephrol Dial Transplant.* 2016 Nov;31(11):1915-34.
111. Wiles K, Oliveira L. Dialysis in pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2019 May;57:33-46.
112. Barua M, Hladunewich M, Keunen J, Pierratos A, McFarlane P, Sood M, et al. Successful pregnancies on nocturnal home hemodialysis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2008 Mar;3(2):392-6.
113. Luders C, Titan SM, Kahlale S, Francisco RP, Zugaib M. Risk factors for adverse fetal outcome in hemodialysis pregnant women. *Kidney Int Rep.* 2018;3(5):1077-88.
114. Piccoli GB, Conijn A, Consiglio V, Vasario E, Attini R, Deagostini MC, et al. Pregnancy in dialysis patients: is the evidence strong enough to lead us to change our counseling policy?. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010 Jan;5(1):62-71.
115. Shahir AK, Briggs N, Katsoulis J, Levidiotis V. An observational outcomes study from 1966-2008, examining pregnancy and neonatal outcomes from dialysed women using data from the AN-ZDATA Registry. *Nephrology (Carlton).* 2013 Apr;18(4):276-84.
116. Hou SH. Frequency and outcome of pregnancy in women on dialysis. *Am J Kidney Dis.* 1994 Jan;23(1):60-3.
117. Jesudason S, Grace BS, McDonald SP. Pregnancy outcomes according to dialysis commencing before or after conception in women with ESRD. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2014 Jan;9(1):143-9.
118. Arab K, Oddy L, Patenaude V, Abenham HA. Obstetrical and neonatal outcomes in renal transplant recipients. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2015 Jan;28(2):162-7.
119. Piccoli GB, Cabiddu G, Daidone G, Guzzo G, Maxia S, Ciniglio I, et al. The children of dialysis: live-born babies from on-dialysis mothers in Italy--an epidemiological perspective comparing dialysis, kidney transplantation and the overall population. *Nephrol Dial Transplant.* 2014 Aug;29(8):1578-86.
120. Vijayan M, Pavlakis M. Pregnancy and the kidney transplant recipient. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2017 Nov;26(6):494-500.
121. Bramham K. Pregnancy in renal transplant recipients and donors. *Semin Nephrol.* 2017 Jul;37(4):370-7.
122. McKay DB, Josephson MA, Armenti VT, August P, Coscia LA, Davis CL, et al. Reproduction and transplantation: report on the AST Consensus Conference on Reproductive Issues and Transplantation. *Am J Transplant.* 2005 Jul;5(7):1592-9.
123. Mohammadi FA, Borg M, Gulyani A, McDonald SP, Jesudason S. Pregnancy outcomes and impact of pregnancy on graft function in women after kidney transplantation. *Clin Transplant.* 2017 Oct;31(10).
124. Stoumpos S, McNeill SH, Gorrie M, Mark PB, Brennan JE, Geddes CC, et al. Obstetric and long-term kidney outcomes in renal transplant recipients: a 40-yr single-center study. *Clin Transplant.* 2016 Jun;30(6):673-81.