

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE
PROGRAMA DE RESIDÊNCIA MÉDICA EM NEFROLOGIA

CESAR RIDEKY IYAMA

**PROTOCOLO DE ATENDIMENTO A GESTANTE COM DOENÇA RENAL
CRÔNICA**

PORTO ALEGRE

2023

CESAR RIDEKY IYAMA

**PROTOCOLO DE ATENDIMENTO A GESTANTE COM DOENÇA RENAL
CRÔNICA**

Trabalho de Conclusão de Residência apresentado ao Programa de Residência Médica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre como requisito parcial para obtenção de título de especialista em Nefrologia. Sob a orientação da Ma. Suzane Cristina Milech Pribbernow.

Porto Alegre

2023

CIP - Catalogação na Publicação

Iiyama, Cesar Rideky
PROCOLO DE ATENDIMENTO A GESTANTE COM DOENÇA
RENAL CRÔNICA / Cesar Rideky Iiyama. -- 2023.
26 f.
Orientadora: Suzane Cristina Milech Pribbernow.

Trabalho de conclusão de curso (Especialização) --
Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Hospital de
Clínicas de Porto Alegre, Nefrologia, Porto Alegre,
BR-RS, 2023.

1. Doença renal Crônica. 2. Gravidez. I.
Pribbernow, Suzane Cristina Milech, orient. II.
Titulo.

RESUMO

A doença renal crônica é uma condição que vem se tornando cada vez mais frequente devido ao aumento de fatores de risco como obesidade, hipertensão e diabetes. Com o aumento da sua incidência, também surgem cada vez mais casos em populações específicas como a de gestantes. Gestantes portadoras de doença renal crônica são um verdadeiro desafio, uma vez que o nível de evidência sobre a maioria das condutas é baixo e os desfechos tendem a ser muito piores do que os da população geral de gestantes. (2, 3). Existem diretrizes atualizadas que trazem novas informações sobre o manejo geral da gestante doente renal crônica, com orientações sobre cuidados pré-gestacionais, ajuste medicamentoso, indicações e adequação de diálise e recomendações sobre parto e puerpério (8). O Hospital de Clínicas de Porto Alegre é centro de referência para gestantes de alto risco, o que inclui pacientes com doença renal crônica. O intuito deste protocolo é trazer de forma atualizada as principais recomendações sobre o atendimento de gestantes portadoras de doença renal crônica.

SUMÁRIO

RESUMO	4
1. INTRODUÇÃO	6
1.1 Definição do Problema	6
1.2 Justificativa e Relevância	7
1.3 Definição dos Objetivos:	7
2. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	7
2.1 Alterações renais na gestação e diagnóstico da doença renal	7
2.2 Fertilidade e métodos contraceptivos na doença renal crônica.	8
2.3 Cuidados pré-gestacionais	9
2.3.1 Desfechos fetais	11
2.3.2 Desfechos maternos	11
2.4 Controle pressórico e pré-eclâmpsia	12
2.5 Manejo geral da DRC	14
2.5.1 Anemia	14
2.5.2 Doença mineral e óssea	15
2.5.3 Proteinúria e anticoagulação	15
2.5.4 Biópsia renal	16
2.6.1 Indicações de início de diálise	16
2.6.2 Prescrição e regimes de diálise	17
2.7 Cuidados pré e pós-parto	18
2.8 Conclusão	21
3. MATERIAIS E MÉTODOS	22
3.1 Estratégia de Busca	22
3.2 Critérios de inclusão e exclusão	22
4. ANEXOS	23
4.1 Tabela de recomendações do manejo geral da gestante com doença renal crônica	23
4.2 Tabela de recomendações sobre diálise	26
5. REFERÊNCIAS	27

1. INTRODUÇÃO

1.1 Definição do Problema

Estima-se que a doença renal crônica esteja presente em cerca de 3% das gestantes em países desenvolvidos. Esses números equivalem a uma incidência de até 20.000 gestações/ano na Inglaterra (1). Globalmente, é estimado que cerca de 6% das mulheres em idade reprodutiva possam ter algum grau de doença renal crônica, e esse número vem aumentando proporcionalmente com aumento de fatores de risco como obesidade, hipertensão e diabetes (2). Os primeiros registros de mulheres em hemodiálise a engravidar são oriundos de relatos de casos isolados da década de 70. Desde lá, esforços vêm sendo tomados para que se tenha um melhor registro da incidência de mulheres dialíticas que conseguem gestar e posteriormente conceber, porém as informações em geral são baseadas em análise de bancos de dados, com valores muito variáveis entre os diferentes países (3).

Mais recentemente, os dados do *Australian and New Zealand Dialysis and Transplant Registry* mostram uma taxa de gravidez de 2,07 para cada 1000 pacientes/ano em hemodiálise, com uma taxa de nascimento de 1,26 para 1000 pacientes/ano. As taxas de gravidez foram menores nas pacientes em diálise peritoneal. No registro de obstetrícia do Reino Unido, a incidência de gestações foi de 1,4 para 1000 pacientes/ano, enquanto no banco de dados americano, este valor chega a 13,8 para 1000/pacientes ano. Embora haja uma diferença considerável nas incidências, em todos os registros a taxa de concepção ainda é baixa, principalmente nas pacientes em diálise peritoneal (3).

A doença renal crônica não só implica em menores taxas de fertilidade, como também no pior desfecho materno-fetal. A doença renal crônica está associada a risco aumentado de nascimento prematuro, menor peso gestacional e maior risco de internação em ambiente de terapia intensiva neonatal (3, 4, 5).

A gestação na doença renal crônica também implica em riscos maternos. Mulheres com doença renal crônica prévia não dialíticas, podem ter uma piora da sua função renal basal pré-gestacional, além de estarem sob maior risco de hipertensão gestacional, pré-eclâmpsia e eclâmpsia, bem como maior mortalidade e maior tempo de internação (3, 6, 7).

1.2 Justificativa e Relevância

Atualmente o Hospital de Clínicas de Porto Alegre é um hospital terciário de referência para outros serviços da capital e região metropolitana. Isso envolve o atendimento de pacientes em período gestacional, classificadas como de alto risco frente à diversas comorbidades, e, dentre estas, a doença renal crônica.

O atendimento à gestante com doença renal crônica é uma abordagem complexa e que envolve acompanhamento multidisciplinar. A equipe da nefrologia é formada por corpo clínico com menor convívio com pacientes deste perfil, logo, um protocolo revisado pode contribuir na agilidade e melhor assistência ao atendimento de tais pacientes.

1.3 Definição dos Objetivos:

Revisar o antigo protocolo de atendimento à gestante e atualizá-lo de acordo com as novas diretrizes e evidências.

2. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

2.1 Alterações renais na gestação e diagnóstico da doença renal

A gestação leva a adaptações renais tanto anatômicas como fisiológicas. Ocorre uma dilatação da pelve, cálices e ureteres em cerca de 20 semanas de gestação, levando a um aumento de aproximadamente 30% do volume renal. O volume plasmático é expandido e a vasodilatação renal aumenta o fluxo renal, levando a uma elevação de aproximadamente 40% da taxa de filtração glomerular (TFG), refletindo também uma queda da creatinina. Dadas estas alterações fisiológicas do período gestacional, podemos presumir que o diagnóstico de doença renal fica mais difícil quando usamos os critérios tradicionais para estimar a TFG. Os cálculos padrões para estimativa da TFG podem superestimar a verdadeira função renal, e a medida de *clearance* de creatinina na urina de 24 horas é influenciada pela estase urinária decorrente da hidronefrose fisiológica. Para tanto, historicamente são utilizados pontos de corte na creatinina para estimar o grau de doença renal, sendo classificados como leve (creatinina < 1,4 mg/dl), moderado (1,4 – 2,4 mg/dl), e avançado/severo (> 2,4 mg/dl). Uma revisão sistemática

analisando valores de creatinina em gestantes, concluiu que um valor de Cr > 0,87 mg/dl já deve ser considerado como anormal (2).

A proteinúria também aumenta fisiologicamente, sendo aceitável um valor até 250 mg/d em uma coleta de urina de 24 horas. Como consequência, o limiar para classificar uma proteinúria como aumentada na gestação, é definida para aquelas acima de 300 mg/d. A elevação da proteinúria é decorrente de um estado de hiperfiltração e aumento da permeabilidade glomerular, além de um aumento da excreção de proteína tubular (8).

O diagnóstico da gravidez na doente renal crônica também é desafiador. O beta-hCG é particularmente excretado pelos rins e é dependente do *clearance* de creatinina. Em vigência de DRC avançada, o beta-hCG urinário não é recomendado por ter maior taxa de resultado falso negativo. Quanto ao exame de sangue, usualmente o ponto de corte do beta-hCG para diagnóstico de gestação em pacientes não portadoras de DRC é de 1000 a 2000 mil. No entanto, em mulheres com DRC avançada o beta-hCG sérico pode estar falsamente elevado, tornando-se uma medida não confiável. Assim, o diagnóstico de gestação na paciente renal crônica é sempre um desafio e precisa ser baseado numa combinação do beta-hCG com o exame ecográfico. (2)

2.2 Fertilidade e métodos contraceptivos na doença renal crônica.

A DRC está associada a uma redução da fertilidade em comparação à população geral e aproximadamente 70% das mulheres em hemodiálise estão em amenorréia. Esta redução é proporcional ao grau de evolução da DRC. A liberação cíclica de hormônio gonadotrófico deixa de acontecer, interrompendo a liberação pulsátil de LH e FSH, consequentemente gerando hipoestrogenemia e anovulação. Ocorre ainda um menor *clearance* de prolactina, que por sua vez contribui também para este processo. Estas alterações estão intimamente ligadas ao estado de uremia, o que é bem observado em casos em que regimes de hemodiálise intensificados aumentam as taxas de fertilidade e permitem o retorno dos ciclos menstruais. Não apenas a fertilidade, mas também a libido e a função sexual em geral estão reduzidas. (3, 9).

Devido às consequências da gravidez nas pacientes com DRC, o planejamento familiar deve ser sempre abordado. A gravidez não deve ser contraindicada, porém os riscos devem ser expostos e o aconselhamento é essencial. Em situações em que a mulher não deseja engravidar, a contracepção é fundamental (3,9).

Os métodos contraceptivos para mulheres com DCR incluem métodos hormonais, métodos de barreira, esterilização e DIU. Nenhum método é livre de efeitos colaterais e falhas. A taxa de falha para a minipílula, implante subdérmico e DIU hormonal são de 9, 0.2 e 0.05%, respectivamente (1, 9).

Quanto aos métodos hormonais, há contraindicação absoluta para o uso de métodos contendo estrogênio em mulheres com DRC, pacientes com doença sistêmica associada (como LES, DM e HAS não controlados) e portadoras de síndrome nefrótica (devido ao risco elevado de tromboembolismo venoso). O uso de contraceptivo contendo estrogênio ainda contribui para elevação dos níveis pressóricos e aumento da proteinúria com progressão de DRC, sendo mais um motivo para serem evitados. Os métodos hormonais contendo apenas progesterona são uma opção mais segura, podendo-se optar pelo uso de pílulas diárias de progesterona, implante de progesterona subdérmico, ou medroxiprogesterona intramuscular aplicada a cada 12 meses. Atenção deve ser dada ao risco de doença mineral óssea associada ao uso contínuo de medroxiprogesterona injetável (1, 9).

Métodos de barreira, DIU e esterilização são métodos excelentes, com um adendo para o uso de DIU, que pode estar associado a maior risco de peritonite bacteriana em pacientes que realizam diálise peritoneal. Outra preocupação quanto ao DIU, é que teoricamente pode haver uma menor eficácia nas pacientes imunossuprimidas devido a menor resposta inflamatória local e consequente redução do potencial contraceptivo, porém não existe nenhum estudo que demonstre este menor efeito na prática (1,9). Devido ao risco teórico de câncer de mama em pacientes que fazem uso de métodos contendo apenas progesterona, o DIU não hormonal se torna uma melhor opção para pacientes com diagnóstico ou história de câncer de mama na família (1).

2.3 Cuidados pré-gestacionais

Assim como na população em geral, o manejo pré-gestacional de doenças como obesidade, HAS e DM é fundamental para melhorar os desfechos gestacionais. O controle da HAS deve ser otimizado e as medicações trocadas para aquelas mais adequadas para a gestação, sendo nifedipino, labetalol e metildopa os agentes de primeira linha. Diuréticos tiazídicos, se já em uso, podem ser continuados, uma vez que não há evidência forte de que possam causar oligodramnia. BRA e IECA são contraindicados no segundo e terceiro trimestre de gestação, porém a exposição destas drogas no primeiro trimestre não esteve associada a maior risco de

malformação fetal. No entanto, é recomendado evitar seu uso assim que a gravidez esteja confirmada (2, 7).

O uso de ácido fólico deve ser iniciado no período pré-gestacional e nas pacientes em hemodiálise, recomenda-se usar dose de ácido fólico de 5 mg/dia (2).

Para mulheres com doença glomerular, recomenda-se estar em estado de quiescência da doença pelo menos 3 a 6 meses antes de engravidar. Mulheres com LES em uso de hidroxicloroquina devem manter o uso desta, uma vez que a sua descontinuação esteve associada ao aumento no risco de reativação da doença no período gestacional. Imunossuppressores que podem ser iniciados antes da gravidez e mantidos durante a gestação incluem azatioprina, tacrolimus, ciclosporina e prednisona em dose baixa. Micofenolato esteve associado a morte fetal e malformações congênitas, devendo ser interrompido pelo menos 12 semanas antes da gravidez (1, 2, 7). Ciclofosfamida está associada à redução da fertilidade e isso deve ser informado a mulheres em idade fértil que sejam candidatas a regime de imunossupressão com esta droga. Além disso, a ciclofosfamida esteve associada a morte fetal e malformações quando utilizada no primeiro trimestre (2). As informações sobre uso de rituximab são limitadas e até o momento não foram reportados casos de teratogenia. No entanto, seu uso esteve associado a supressão neonatal transitória de células B, com consequente aumento no risco de infecção neonatal (1, 2). Outros imunossuppressores como sirolimus, everolimus e eculizumab devem ser evitados devido à falta de dados que comprovem sua segurança (1).

O aconselhamento para transplantadas também envolve principalmente o controle de doenças sistêmicas associadas, controle pressórico e ajuste da terapia imunossupressora. Não existem dados suficientes para recomendar o momento ideal para uma mulher engravidar após estar transplantada. Análise de relatos de casos sugerem que um menor tempo de transplante-gestação foi associado a menores taxas de abortamento, porém às custas de um risco maior de pré-eclâmpsia, diabetes gestacional e parto prematuro (1). Efeitos adversos maternos são maiores nas pacientes transplantadas em comparação a população geral, com uma incidência de pré-eclâmpsia de 22% e parto prematuro de 43%. Apesar disso, a gravidez não mostrou aumento no risco de perda do enxerto na ausência de outros fatores de risco (creatinina > 1,4, HAS não controlada e proteinúria > 300 mg/dia). Além disso, baixas taxas de rejeição e sensibilização *de novo* foram observadas no período pós-gestacional, sendo este risco ainda menor nas pacientes transplantadas há mais de 3 anos (1, 2).

2.3.1 Desfechos fetais

Está bem definida a relação entre grau de insuficiência renal e desfecho fetal. Pacientes com doença renal crônica tendem a apresentar maiores complicações fetais, e isso está intimamente relacionado ao nível de creatinina sérica. A taxa de nascidos vivos é variável, mas calcula-se que em países desenvolvidos ocorra em 86 – 98% das gestações de mulheres com doença renal crônica, muito embora venha associada a complicações fetais pós-parto. Fatores de risco adicionais como proteinúria, hipertensão e pré-eclâmpsia aumentam ainda mais o risco de nascimento pré-termo. A hipertensão parece ser o fator de risco mais importante, estando associada a um risco 15 vezes maior de nascimento antes de 34 semanas (6, 7).

Uma coorte publicada recentemente, conduzida entre 2004 – 2019 com 84 gestantes com doença renal crônica na República Tcheca, mostrou uma associação entre prematuridade e menor peso fetal à maiores níveis de creatinina sérica. O mesmo foi observado com relação a proteinúria, que quanto maior, mais era relacionada a estes desfechos (4). Uma outra coorte recente, conduzida em um hospital terciário na Índia, acompanhou 62 gestantes com doença renal crônica no período de 5 anos. Nestas, 41,18% das pacientes tiveram partos pré-termo. (5). Um valor muito próximo a este foi relatado em uma análise retrospectiva do banco de dados americano e canadense. Estas taxas de nascimento pré-termo mostram-se menores quando as pacientes eram submetidas a regimes de diálise intensificado. Além do maior risco de prematuridade, as análises também mostraram maior necessidade de internação em unidade de terapia intensiva neonatal (3).

2.3.2 Desfechos maternos

Mulheres com doença renal crônica estão sob maior risco de parto pré-termo, necessidade de cesárea e necessidade de transfusão de sangue pós-parto. Nestas pacientes, também observamos maiores taxas de mortalidade e hospitalização em relação a mulheres hígdas (3).

A pré-eclâmpsia é uma complicação relativamente comum, ocorrendo em 5 a 20% das gestações de pacientes em diálise. O diagnóstico deve ser suspeitado após 20 semanas de gestação em qualquer paciente dialítica que tenha piora progressiva da hipertensão e sintomas como cefaleia, visão borrada, epigastralgia e dor em quadrante superior direito. Sinais laboratoriais de hemólise, elevação de transaminases ou trombocitopenia também devem

alertar para esta possibilidade (3). A necessidade de cesárea é outra complicação frequente, sendo a via de parto de cerca de metade das gestantes com doença renal crônica. A perda da função renal também é uma complicação frequente. Uma coorte com 159 gestantes com doença renal crônica estágio III – V associou a gravidez a uma piora da função renal, com cerca de metade das pacientes apresentando uma queda de cerca de 25% da sua TFG basal um ano após o parto (7).

2.4 Controle pressórico e pré-eclâmpsia

HAS é a desordem mais comum das gestantes, ocorrendo em 0,9 – 1,5% das mulheres em período gestacional, sendo muito mais frequente nas mulheres com DRC. O alvo de pressão arterial é controverso na população em geral e também varia nas diferentes fontes sobre recomendação de manejo da gestante com DRC. Um valor < 140 x 90 mmHg parece aceitável segundo recomendações do *Control of Hypertension in Pregnancy Study*. Não parece haver benefícios fetais ou maternos no controle pressórico mais intensificado, visando PAD < 85 mmHg (2, 7, 8).

Quanto às medicações, recomenda-se como agentes de primeira linha nifedipino, metildopa e labetalol. Opções também seguras incluem hidroclorotiazida, hidralazina, clonidina e anlodipino. Além do manejo farmacológico, é essencial a restrição de sódio <2g/dia (1, 2).

Para labetalol, recomenda-se uma dose de 200 – 2400 mg/dia dividido em 2 a 3 tomadas. Atenção deve ser dada para o risco de bradicardia e exacerbação de asma. O uso dos demais betabloqueadores esteve associado a bradicardia fetal, crescimento intrauterino restrito e hipoglicemia, não sendo assim recomendados; para nifedipino, recomenda-se dose de 30 a 120 mg/dia (formulação de liberação prolongada); Metildopa é utilizada na dose de 500 a 3000 mg/dia, em 2 a 4 tomadas. Atenção para o seu efeito sedativo; a hidralazina pode ser utilizada na dose de 10 – 300 mg/dia, dividida em 3 a 4 tomadas. Potenciais efeitos de taquicardia, hipotensão, cefaléia e palpitação; hidroclorotiazida pode ser usada se a paciente já fazia uso prévio, a dose vai de 12,5 a 50 mg/dia. Existe uma preocupação quanto ao potencial risco de oligodramnia, porém não existem dados que corroborem esta preocupação. O uso de diuréticos de alça é controverso, devendo ser reservados apenas para casos de congestão sistêmica onde não há intenção de iniciar hemodiálise; clonidina pode ser utilizada na dose de 0,2 a 0,9 mg/dia, em 2 a 3 tomadas. Atenção para o risco de hipertensão de rebote; anlodipino pode ser utilizado na dose de 2,5 a 10 mg/dia, não mostrou estar associada ao risco de teratogenia (2).

Pré-eclâmpsia é uma síndrome caracterizada pelo surgimento de uma nova hipertensão (definida como PAS > 140 ou PAD \geq 90 mmHg, medida em dois momentos diferentes, após a 20^a semana de gestação), associada a uma ou mais manifestações de disfunção orgânica materna acompanhados de circulação uteroplacentária anormal (tabela 1). Uma das manifestações mais frequentes é a proteinúria > 300mg/dia, que pode já estar presente na DRC previamente, dificultando o diagnóstico (1,7, 8).

Existem algumas pistas para o diagnóstico de pré-eclâmpsia ou pré-eclâmpsia sobreposta nas pacientes com DRC. Em pacientes sem HAS e proteinúria prévia, o diagnóstico vai ser dado no momento que estas complicações surgirem; em pacientes com DRC e HAS prévia, mas sem proteinúria, o diagnóstico vai ser dado no momento em que surgir uma proteinúria > 300 mg/dia ou alguma disfunção orgânica materna à partir da 20^a semana de gestação; nas pacientes que já são hipertensas e possuem proteinúria > 300 mg/dia antes das gestação, a suspeita de pré-eclâmpsia sobreposta vai se dar no momento em que surgirem novas disfunções orgânicas maternas após 20 semanas de gestação.

- Nova proteinúria classificada como > 300 mg/dia;
- Elevação de creatinina > 1,1 mg/dL em uma mulher com creatina prévia normal;
- Envolvimento hepático com elevação de transaminases > 40 ui/L com ou sem dor em quadrante abdominal superior direito ou epigastria;
- Complicações neurológicas: eclâmpsia, alteração do estado mental, acidente vascular encefálico, crise convulsiva, cefaleia intensa e surgimento de escotomas visuais;
- Complicações hematológicas com plaquetopenia < 150 mil/uL, CIVD, hemólise;
- Disfunção uteroplacentária: crescimento intrauterino restrito, doppler de artéria umbilical alterado, morte fetal intraútero.

Tabela 1. Sinais de disfunção orgânica materna.

Quanto ao manejo da pré-eclâmpsia, a única terapia profilática que mostrou reduzir a incidência de pré-eclâmpsia foi o uso de dose baixa diária de aspirina (75 – 150 mg/dia). Recomenda-se, portanto, o uso profilático de aspirina para todas as gestantes com DRC estágio III em diante, recomendação sobreposta de outras coortes que avaliaram pacientes com outros fatores de risco para pré-eclâmpsia que não DRC (1, 7). A suplementação de cálcio para reduzir a prevalência de pré-eclâmpsia mostrou resultados conflitantes. Uma revisão sistemática na

Cochrane mostrou que a suplementação de 1g de cálcio por dia esteve associada a uma redução de 55% de risco de pré-eclâmpsia. No entanto, em outros ensaios clínicos randomizados onde a suplementação de cálcio foi oferecida após 20 semanas de gestação, este benefício não foi observado. Como o risco cardiovascular é alto nas pacientes com DRC que fazem balanço positivo de cálcio, a suplementação do mesmo como profilaxia para a pré-eclâmpsia deve ser desencorajada (1).

Antecipação do parto segue sendo a única terapia definitiva para manejo da pré-eclâmpsia e eclâmpsia. O uso de sulfato de magnésio para situações de eclâmpsia deve ser realizado com muita cautela, principalmente em mulheres com TFG < 20 mg/dL, visto que é uma droga que depende a excreção renal, havendo risco muito elevado de intoxicação neste cenário (7, 8).

2.5 Manejo geral da DRC

2.5.1 Anemia

A gestação aumenta o volume plasmático do sangue a uma proporção maior do que estimula a produção de hemácias, o que conseqüentemente gera um estado de hemodiluição com queda fisiológica da hemoglobina. A principal causa de anemia nas gestantes da população geral é a deficiência de ferro, e sua reposição pode ser feita tanto via oral quanto parenteral. A via oral é mais acessível e barata, enquanto a parenteral é mais eficaz e com bom perfil de segurança nos períodos de gestação e lactação. Para a doente renal crônica está indicada a reposição de ferro visando manter níveis de saturação de transferrina > 20 - 25% e ferritina > 200 ug/L. A escolha entre oral ou parenteral vai depender da severidade da deficiência de ferro e da anemia, bem como aceitação da paciente. A formulação parenteral preferida é a que contém sucrose (sacarato hidróxido de ferro). Não existe um alvo definido para hemoglobina, mas é seguro atingir valores entre 10 – 11,5 g/dL, sendo que valores < 8,5 g/dL de hemoglobina estão a piores desfechos fetais (1).

Em uma gestante hígida a produção de eritropoetina costuma dobrar durante o período gestacional. Mulheres com DRC possuem uma incapacidade de aumentar sua produção de eritropoetina, sendo frequentemente necessário suplementar eritropoetina mesmo em estágios de DRC iniciais. A eritropoetina é uma molécula grande e não ultrapassa a barreira placentária, sendo considerada segura para a gestação e a amamentação. As HIF (*hipoxia-inducible fator*) são medicações que estão surgindo como alternativa para tratamento de anemia na DRC. Por

serem moléculas pequenas e que teoricamente podem ultrapassar a barreira placentária, não são recomendados para uso durante a gestação (1).

2.5.2 Doença mineral e óssea

A deficiência de vitamina D é comum na gestação mesmo em mulheres não portadoras de DRC, com prevalência variando entre 13 – 64%. Esta condição vem associada a aumento no risco de pré-eclâmpsia, prematuridade e baixo peso ao nascer. Portanto, é recomendada a reposição de colecalciferol via oral na dose de 20.000 UI por semana até atingir um nível sérico de 25(OH)-vitamina D > 20 ng/ml. Após atingir o alvo desejado, a dose pode ser reduzida para 400 UI/dia (1).

Atualmente não existe nenhuma diretriz sobre recomendações para manejo de doença mineral e óssea na gestante com DRC. Os conhecimentos atuais sugerem que o carbonato de cálcio pode ser usado como quelante de fósforo, não havendo segurança para recomendar o uso de outros quelantes. O uso de calcimiméticos também é contraindicado. O uso de calcitriol parece ser seguro (1).

2.5.3 Proteinúria e anticoagulação

O manejo da proteinúria na gestação é um desafio, visto que os principais antiproteinúricos como IECA e BRA são contraindicados. O manejo conservador do edema inclui restrição de sódio e uso de meias compressivas com elevação dos membros inferiores. Os diuréticos de alça podem ser usados com segurança desde que haja monitorização seriada dos eletrólitos, creatinina, pressão arterial e líquido amniótico (2).

Gestantes com síndrome nefrótica são classificadas como de alto risco para desenvolvimento de tromboembolismo venoso, porém o diagnóstico da síndrome nefrótica na gestação fica dificultado pelo aumento esperado da proteinúria, predisposição ao edema e queda da albumina sérica por hemodiluição. Mesmo com estas limitações diagnósticas, existe um consenso em indicar a anticoagulação sistêmica para gestantes com proteinúria nefrótica > 3g/dia e hipoalbuminemia < 2,5 g/dl, na ausência de contraindicação para anticoagulação. A escolha do anticoagulante é restrita a heparina de baixo peso molecular ou heparina não fracionada, a depender da TFG. Varfarina mostrou ter grau de toxicidade fetal e os novos anticoagulantes orais devem ser evitados por não haver perfil de segurança comprovado. A anticoagulação deve ser mantida por 6 meses após o parto (1, 2, 8).

Para manejo da dislipidemia associada à síndrome nefrótica, restam apenas medidas dietéticas, uma vez que os hipolipemiantes são contraindicados (8).

2.5.4 Biópsia renal

Existe um risco elevado de hematoma renal após biópsia durante a gestação. Apesar de não estar formalmente contraindicada, não se recomenda realizar biópsia renal durante a gestação, a não ser que haja alguma necessidade extrema. Nestas situações, a biópsia pode ser realizada apenas no primeiro ou início do segundo trimestre gestacional (1, 2).

2.6.1 Indicações de início de diálise

A indicação de hemodiálise para uma gestante com DRC previamente em manejo conservador é clara quando frente a complicações como hipercalemia, acidose metabólica, uremia ou congestão sistêmica grave. Existem evidências de que regimes de hemodiálise mais agressivos, visando níveis de ureia mais baixos, sejam benéficos para o desenvolvimento fetal. Contudo, todos os estudos que realizaram estas recomendações foram baseados em pacientes previamente dialíticas. Portanto, não há certeza quanto à indicação do início da hemodiálise em estágios mais precoces de DRC, e todas estas recomendações são baseadas em opinião de especialistas. Existe uma opinião geral de que há indicação laboratorial de iniciar hemodiálise quando frente a uma alteração da ureia com BUN de 50 – 60 mg/dL (107 – 128 mg/dL de ureia) (1, 3, 7, 8). Nas pacientes que iniciam hemodiálise durante a gestação, normalmente há uma função renal residual por parte da mãe, que é um fator de proteção para o desenvolvimento fetal. Isso justifica em parte uma abordagem menos agressiva de hemodiálise nestas pacientes. Outra questão a ser considerada é que os estudos que mostraram evidência em um regime de hemodiálise mais agressivo foram realizados em populações de gestantes que já estavam em algum regime de diálise antes de 20 semanas de gestação, e, portanto, não podemos extrapolar esta indicação para aquelas gestantes com função renal residual que iniciaram com algum método dialítico durante sua gestação. Embora seja uma conduta baseada em opinião de especialistas, sugere-se que na paciente que está iniciando hemodiálise durante a gestação, a frequência das sessões seja mais flexível, podendo iniciar com 2 a 3 vezes na semana, e titular conforme necessidades clínicas e laboratoriais (1).

2.6.2 Prescrição e regimes de diálise

Para pacientes com DRC em programa de hemodiálise, a melhor recomendação quanto ao planejamento da gravidez é aguardar o transplante renal, que traz melhores desfechos tanto maternos quanto fetais (1).

As evidências sobre prescrição de diálise nas gestantes são baseadas em estudos observacionais. Segundo observado em meta-análises incluindo coortes sobre tempo de prescrição de diálise, regimes mais agressivos com duração ≥ 37 horas de diálise semanais mostram melhores desfechos fetais, com taxa de nascidos vivos de 85% quando comparado a regimes com 20 horas semanais que mostraram uma taxa de nascidos vivos de 48%, além de uma maior média de peso ao nascer (2600 g vs 1800g). Também se observa uma tendência menor a prematuridade conforme são aumentadas as horas semanais de diálise (1, 3).

As evidências sobre melhores desfechos com regime de diálise intensificado são baseadas na metodologia de diálise canadense, que tem uma média de 48 ± 5 hrs de diálise semanal. Este regime não é factível para todos os centros, sendo necessário buscar outras estratégias que otimizem os desfechos fetais. Uma alternativa é buscar alvos laboratoriais de ureia < 17 mmol/L ou BUN 50 mg/dL (ureia < 107 mg/dL). Em uma outra análise realizada em 2018 por Luders *et al* com pacientes com função renal residual, foi prescrito um regime de hemodiálise padrão, com aumento progressivo do número de horas semanais guiado pelo nível de ureia pré-diálise. Os valores de ureia $< 12,5$ mmol/L (uréia 75 mg/dL) foram associados a melhores desfechos fetais, com menor taxa de prematuros quando comparados a regimes tradicionais. Baseado nestas informações, o *Kidney Disease Outcomes Quality Initiative* formulou uma recomendação de adequar o tempo de diálise semanal baseado na função renal residual e nível de ureia pré diálise, com um alvo de ureia $< 12,5$ mmol/L pré diálise (< 75 mg/dL de ureia). Kt/V não é uma medida válida para gestantes devido às alterações fisiológicas esperadas deste período (1, 3, 7).

A meta de ultrafiltração é um desafio e deve ser constantemente reavaliada. Recomenda-se que seja baseada de acordo com a pressão arterial e volume do líquido amniótico. Existe um ganho de peso esperado de 11,5 a 16 kg durante a gestação, sendo mínimo no primeiro trimestre, seguido de um ganho de 0,3 a 0,5 kg/semana no segundo e terceiro trimestres. A meta pressórica é baseada em análises de gestantes não portadoras de DRC, sendo estabelecido um valor $< 140 \times 90$ mmHg, com a ressalva de que hipotensões intradialíticas ($< 120 \times 70$ mmHg) provavelmente podem causar repercussões negativas para a perfusão placentária (1, 3).

Apesar da evidência de que regimes de diálise mais intensos trazem benefícios fetais, é importante lembrar que isso tem implicações sobre os eletrólitos e estado nutricional. As recomendações sobre suporte nutricional são variáveis, uma vez que em diversos locais o acesso e opção por alimentos varia bastante. Existe um consenso entre experts de que a dieta para uma mulher recebendo regime de hemodiálise intensificado deve incluir uma meta proteica de 1,5 a 1,8 g/kg/dia. Magnésio, potássio, cálcio e fósforo devem ser monitorizados a cada 1 a 2 semanas e as concentrações destes no dialisato devem ser aumentadas conforme necessidade. Não existe uma recomendação formal sobre fluxo e membranas de hemodiálise, uma vez que estudos com membranas de alto desempenho são escassos (1,3). Não há contraindicação para uso de heparina na diálise, devendo ser usada conforme dose por peso ou protocolo institucional (9).

A diálise peritoneal é uma alternativa viável, podendo ser mantida nas pacientes que previamente já realizavam este método. Pacientes em diálise peritoneal normalmente têm função renal residual, o que provavelmente justifica uma melhor taxa nascidos vivos. No entanto, estudos observacionais sugerem que a ocorrência de gravidez e parto bem-sucedido são menores quando em comparação a hemodiálise. A menor fertilidade nestas pacientes pode ser justificada tanto pelo método de baixa eficiência, quanto pelo uso de soluções hipertônicas na cavidade peritoneal, que parecem dificultar a ovulação normal devido a ocorrência de fibrose ovariana. O uso de diálise peritoneal na gravidez não foi associado a maior probabilidade de parto prematuro, porém houve uma maior prevalência de partos com bebês pequenos para a idade gestacional quando comparados a mulheres grávidas em hemodiálise (67% vs 31%, respectivamente). Devido ao menor conhecimento sobre a diálise peritoneal em gestantes, alguns centros recomendam que o método seja trocado a partir do segundo trimestre de gestação. Outros centros recomendam ainda realizar os dois métodos, intercalando dias de hemodiálise com diálise peritoneal (1, 3, 8). Quando se opta por manter em diálise peritoneal, algumas adequações podem ser necessárias. Recomenda-se aumentar a frequência de trocas e reduzir os volumes, uma vez que a pressão intra-abdominal está aumentada e pode ser necessária uma otimização da eficiência do método (9).

2.7 Cuidados pré e pós-parto

Toda gestante com DRC é classificada como de alto risco e deve ser acompanhada em um centro especializado, com abordagem multiprofissional. Não existe uma recomendação específica para a frequência das consultas de uma gestante com DRC (1).

Os cuidados no primeiro trimestre incluem a prescrição da dose baixa de aspirina antes de 12 semanas para prevenção de pré-eclâmpsia. Deve ser suplementado ácido fólico na dose de 5 mg e vitamina B12 para gestantes que estejam em regime de diálise (3).

No segundo trimestre é realizada uma ecografia por volta das 20 semanas para avaliar aspectos anatômicos em busca de anomalias fetais. A partir desta data, também devem ser monitorizados sinais e sintomas de pré-eclâmpsia pelo menos a cada duas semanas, com busca ativa para sintomas como cefaleia, alteração visual, dor epigástrica e/ou dor em quadrante superior direito. Alterações laboratoriais a serem vigiadas incluem trombocitopenia, elevação de transaminases e /ou hemólise. A monitorização fetal é recomendada pelo menos a cada 4 semanas, devendo ser mais frequente frente a sinais de complicação (3).

A indução do parto costuma ocorrer frente a sinais de complicações. Na ausência de complicações, geralmente o parto ocorre por volta de 37 semanas. A via preferida é a vaginal e a DRC não é uma indicação de cesárea, sendo a indicação desta via de parto exclusivamente obstétrica (1, 3).

No manejo pós-parto, recomenda-se tratamento da dor preferencialmente com dipirona ou paracetamol. O uso de AINEs é frequente para tratamento da dor no pós-parto, porém deve ser desencorajado nas gestantes com algum grau de doença renal crônica e contraindicado em gestantes com TFG < 30 ml/min. Nas pacientes sem DRC prévia ou em manejo conservador, não existe uma recomendação específica de frequência para acompanhamento da função renal após o parto, porém recomenda-se um retorno pelo menos em 7 a 10 dias para avaliação da pressão arterial, nível de creatinina e proteinúria (1, 2). Para pacientes em diálise prévia, a rotina de hemodiálise retornará ao seu normal após o parto, e nas situações de diálise peritoneal submetidas à cesárea, recomenda-se aguardar de 4 a 6 semanas para realizar novas infusões na cavidade peritoneal (3).

As medicações de uso prévio como IECA e BRA podem ser retomadas, havendo apenas cuidado para aquelas medicações que são contraindicadas durante a amamentação (tabela 2). A DRC não contraindica a amamentação, e a prática de amamentar deve ser sempre estimulada (2).

Medicação	Influência sobre a lactação
Labetalol	Baixos níveis no leite materno. Não se espera que cause repercussões para o bebê.

Nifedipino	Baixos níveis no leite materno. Não se espera que cause repercussões para o bebê.
Metildopa	Baixos níveis no leite materno. Não se espera que cause repercussões para o bebê.
Hidralazina	Baixos níveis no leite materno. Não se espera que cause repercussões para o bebê.
IECA/BRA	Baixos níveis no leite materno. Não se espera que cause repercussões para o bebê.
Clonidina	Altos níveis são passados pelo leite, com possibilidade de causar efeitos colaterais no bebê. Também pode reduzir a secreção de prolactina e diminuir a produção de leite materno.
Anlodipino	Passagem limitada para o leite, pode ser utilizado em caso de necessidade materna.
Diuréticos de alça	Pode reduzir a produção de leite materno. Usar com precaução.
Quelantes à base de cálcio	Seguro durante a lactação.
Sevelamer	Dados limitados sobre uso durante a lactação. Recomenda-se evitar neste período.
Cinacalcete	Dados limitados sobre uso durante a lactação. Recomenda-se evitar neste período.
Calcitriol	Seguro durante a lactação.
Azatioprina	A maioria dos experts considera seu uso como aceitável. Há baixa transmissão para o leite materno, porém não existem dados que comprovem sua segurança a longo prazo. Existe uma preocupação quanto à possibilidade de causar neutropenia leve para o bebê.
Inibidores da calcineurina	Dados limitados, porém os experts concordam que seu uso provavelmente seja seguro.

Prednisona	Baixos níveis no leite materno. Não se espera que cause repercussões para o bebê.
Rituximab	Não tem perfil de segurança avaliado adequadamente. Usar com cuidado caso necessário para a mãe.
Micofenolato	Sem dados que comprovem segurança, é recomendado utilizar outro regime imunossupressor.
Ciclofosfamida	Potencialmente tóxico na lactação. Alguns experts contraindicam.
Inibidores da m-TOR	Dados limitados, recomenda-se usar regimes alternativos.

Tabela 2. Recomendação sobre principais medicações durante a lactação.

2.8 Conclusão

A gravidez na paciente com doença renal crônica é um grande desafio, tanto no que se refere ao processo de gestar, quanto à condução e ao término da gestação. Assim como em outras áreas da nefrologia, os dados desta população são poucos e as recomendações baseadas principalmente em estudos observacionais e opinião de especialistas. É importante que cada centro tenha uma equipe multidisciplinar para um atendimento mais adequado destas pacientes, com protocolos adequados para a situação local. O acolhimento à gestante não deve incluir apenas alvos laboratoriais e as metas não devem ser generalizadas para todas as pacientes.

3. MATERIAIS E MÉTODOS

3.1 Estratégia de Busca

Os artigos de referência e diretrizes foram buscados através de banco de dados do *PubMed*, com palavras-chave “*pregnancy*” e “*chronic kidney disease*”. Também foram selecionadas referências de acordo com a revisão do tema na plataforma *uptodate*.

3.2 Critérios de inclusão e exclusão

Foram selecionados apenas artigos que envolvessem análise de pacientes com doença renal crônica. Foram excluídos artigos datados de antes de 2018. Foram excluídos artigos voltados exclusivamente para pacientes transplantadas renais ou pacientes com doença renal aguda.

4. ANEXOS

4.1 Tabela de recomendações do manejo geral da gestante com doença renal crônica

MANEJO GERAL DA GESTANTE COM DOENÇA RENAL CRÔNICA	
Manejo pré-gestacional e contracepção	<ul style="list-style-type: none">• Métodos contraceptivos aceitos: método de barreira, DIU hormonal, DIU não hormonal, implante intradérmico, injeção de medroxiprogesterona e pílula de progesterona isolada.• O uso de ácido fólico deve ser iniciado no período pré-gestacional e nas pacientes em hemodiálise, recomenda-se usar dose de ácido fólico de 5 mg/dia.• Pacientes com doença autoimune devem estar em quiescência 3 a 6 meses antes de engravidar.• Imunossupressores que poderão ser usados durante a gestação: azatioprina, tacrolimus, ciclosporina e prednisona (em dose baixa).• Biopsia renal deve ser evitada, e se necessária, realizar apenas no primeiro trimestre de gestação.
Controle pressórico	<ul style="list-style-type: none">• PA alvo < 140 x 90 mmHg. Sem benefício em controles mais rigorosos;• Primeira linha: nifedipino, labetalol e metildopa. Drogas também seguras: hidralazina, anlodipino, clonidina e hidroclorotiazida. O uso da furosemida é controverso.<ul style="list-style-type: none">➢ Labetalol 200 a 2400 mg/dia dividido em 2 a 3 tomadas;➢ Nifedipino 30 a 120 mg/dia (usar formulação de liberação prolongada);➢ Metildopa 500 a 3000 mg dia, em 2 a 4 tomadas;➢ Hidralazina 10 – 300 mg/dia dividida em 3 a 4 tomadas;➢ Hidroclorotiazida 12,5 a 50 mg/dia;➢ Clonidina 0,2 a 0,9 mg/dia, em 2 a 3 tomadas;➢ Anlodipino 2,5 a 10 mg/dia;• Pré-eclâmpsia: uma nova hipertensão definida como PAS > 140 ou PAD ≥ 90 mmHg, medida em dois momentos diferentes, após a 20ª semana de gestação, acrescido de uma ou mais das seguintes:<ul style="list-style-type: none">➢ Nova proteinúria > 300 mg/dia;➢ Elevação da creatinina > 1,1 mg/dL em paciente com creatinina basal normal;➢ Elevação de transaminases > 40 ui/L com ou sem dor em quadrante superior direito ou epigastralgia;➢ Complicações neurológicas: eclâmpsia, alteração do estado mental, acidente vascular encefálico, crise convulsiva, cefaleia intensa e surgimento de escotomas visuais;➢ Complicações hematológicas com plaquetopenia < 150 mil/uL, CIVD, hemólise;

	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Disfunção uteroplacentária: crescimento intrauterino restrito, doppler de artéria umbilical alterado, morte fetal intraútero; • Profilaxia pré-eclâmpsia com aspirina 75 – 150 mg/dia para todas as gestantes previamente DRC estágio III em diante.
Anemia	<ul style="list-style-type: none"> • Manter hemoglobina entre 10 – 11,5g/dL. • Manter saturação de transferrina > 20 – 25% e ferritina > 200 ug/L. Pode ser usada formulação de ferro VO ou EV. Se optar por reposição parenteral, usar sacarato hidróxido de ferro. • Eritropoetina é segura durante a gestação, titular dose conforme severidade da anemia. • HIF não são recomendados.
Doença mineral e óssea	<ul style="list-style-type: none"> • Manter nível de 25(OH)-vitamina D > 20 ng/ml. Dose recomendada de 20.000 UI/semana até atingir este alvo, podendo depois reduzir para 400 UI/dia como dose de manutenção. • Para manejo do hiperparatireoidismo, o único quelante de fósforo seguro é o carbonato de cálcio. • Calcitriol parece ser seguro e pode ser utilizado. • Cinacalcete é contraindicado.
Proteinúria e anticoagulação	<ul style="list-style-type: none"> • Para edema: restrição de sódio < 2g/dia, meias elásticas compressivas e elevação dos membros inferiores. Diuréticos de alça podem ser usados com segurança desde que haja monitorização seriada dos eletrólitos, creatinina, pressão arterial e líquido amniótico. • Em pacientes com síndrome nefrótica, anticoagular se proteinúria > 3g/dia e hipoalbuminemia < 2,5 g/dia, na ausência de contraindicações para anticoagulação. • A escolha do anticoagulante é restrita a heparina, podendo ser de baixo peso molecular ou heparina não fracionada a depender da TFG. • Anticoagulação deve ser mantida por 6 meses após o parto. • Para hipercolesterolemia, realizar apenas medidas dietéticas. Uso de hipolipemiantes orais é contraindicado.

Cuidados pré-parto	<ul style="list-style-type: none">• Não existe recomendação específica da frequência de exames e consultas. Estas devem acontecer a critério da equipe médica.• Cuidados no primeiro trimestre: aspirina em dose baixa com 12 semanas de gestação para prevenção de pré-eclâmpsia. Suplementação de ácido fólico e complexo B12 (gestantes em diálise). Dieta com aporte proteico de 1,5 – 1,8g/kg/dia.• Cuidados no segundo trimestre: ecografia com 20 semanas para avaliar aspectos anatômicos fetais. Monitorizar sinais e sintomas de pré-eclâmpsia pelo menos a cada 2 semanas.• Monitorização fetal a cada 4 semanas.• Indução do parto apenas frente a complicações, tentar levar a gestação até 36 – 38 semanas. Não há recomendação específica para a via de parto, sendo essa uma indicação exclusivamente obstétrica.
Cuidados pós-parto	<ul style="list-style-type: none">• Manejo da dor com paracetamol ou dipirona, contraindicar uso de AINEs em pacientes com TFG < 30 ml/min.• Pacientes com diálise peritoneal submetidas a cesárea, aguardar 4 a 6 semanas para realizar novas infusões na cavidade peritoneal.• Medicamentos que podem ser usados no puerpério e lactação encontram-se na tabela 2.

4.2 Tabela de recomendações sobre diálise

RECOMENDAÇÕES SOBRE DIALISE	
Indicações de início de diálise	<ul style="list-style-type: none">• Hipercalcemia e acidose metabólica refratárias, uremia ou congestão sistêmica grave.• Ureia > 100 – 120 mg/dL.
Prescrição de hemodiálise	<ul style="list-style-type: none">• Para pacientes previamente em hemodiálise, tentar oferecer um regime de > 20 horas semanais.• Para pacientes que iniciem diálise ainda na gestação, aumentar duração semanal conforme exames laboratoriais e função renal residual. Pode ser tentado um alvo de ureia pré-dialise < 75 mg/dL como uma meta de adequação.• Não usar Kt/V como parâmetro para a gestante.• Sem recomendações específicas para filtro. Não há estudos que mostrem benefício com filtros de alto desempenho• Usar fluxos de sangue e dialisato padrões, sem recomendações específicas.• Uso de heparina não tem restrições. Usar dose conforme peso ou protocolo institucional.• Monitorizar níveis de cálcio, fosforo, magnésio e potássio a cada 1 – 2 semanas. Acrescentar estes eletrólitos no banho e usar concentrações maiores de cálcio na solução ácida conforme necessidade. Evitar hipocalcemia com valores < 3,5 mEq/L.• A meta de ultrafiltração deve ser baseada de acordo com a pressão arterial (alvo < 140 x 90 mmHg), sinais de congestão sistêmica e volume do líquido amniótico. Aumentar o peso seco em 300 – 500 g/semana a partir do segundo trimestre.• Evitar hipotensões intradialíticas a valores < 120 x 70 mmHg.
Prescrição de diálise peritoneal	<ul style="list-style-type: none">• Aumentar a frequência das trocas para otimizar terapia, visando um alvo de ureia < 75 mg/dL.• Usar regime de DPA.• Tentar restringir o volume de infusão em até 1,5L.

5. REFERÊNCIAS

1. Wiles, K., Chappell, L., Clark, K., Elman, L., Hall, M., Lightstone, L., Mohamed, G., Mukherjee, D., Nelson-Piercy, C., Webster, P., Whybrow, R., & Bramham, K. (2019). Clinical practice guideline on pregnancy and renal disease. In *BMC Nephrology* (Vol. 20, Issue 1). BioMed Central Ltd. <https://doi.org/10.1186/s12882-019-1560-2>
2. Reynolds, M. L., & Herrera, C. A. (2020). Chronic Kidney Disease and Pregnancy. In *Advances in Chronic Kidney Disease* (Vol. 27, Issue 6, pp. 461–468). W.B. Saunders. <https://doi.org/10.1053/j.ackd.2020.04.003>
3. Oliverio, A. L., & Hladunewich, M. A. (2020). End-Stage Kidney Disease and Dialysis in Pregnancy. In *Advances in Chronic Kidney Disease* (Vol. 27, Issue 6, pp. 477–485). W.B. Saunders. <https://doi.org/10.1053/j.ackd.2020.06.001>
4. Jan, D., Michal, K., Eva, J., Marek, M., Vladimír, T., & Antonín, P. (2021). Chronic kidney disease and pregnancy outcomes. *Scientific Reports*, *11*(1). <https://doi.org/10.1038/s41598-021-00670-3>
5. Gupta, A., Dubey, K., Sharma, G., & Gupta, R. (2022). Pregnancy with Renal Disease: Present Scenario in Tertiary Care Institute in Northern India. *Journal of Obstetrics and Gynecology of India*, *72*(3), 201–207. <https://doi.org/10.1007/s13224-021-01427-8>
6. Wiles, K., Webster, P., Seed, P. T., Bennett-Richards, K., Bramham, K., Brunskill, N., Carr, S., Hall, M., Khan, R., Nelson-Piercy, C., Webster, L. M., Chappell, L. C., & Lightstone, L. (2021). The impact of chronic kidney disease Stages 3-5 on pregnancy outcomes. *Nephrology Dialysis Transplantation*, *36*(11), 2008–2017. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfaa247>
7. Oliverio, A. L., Bramham, K., & Hladunewich, M. A. (2021). Pregnancy and CKD: Advances in Care and the Legacy of Dr Susan Hou. In *American Journal of Kidney Diseases* (Vol. 78, Issue 6, pp. 865–875). W.B. Saunders. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2021.07.016>
8. Gonzalez Suarez, M. L., Kattah, A., Grande, J. P., & Garovic, V. (2019). Renal Disorders in Pregnancy: Core Curriculum 2019. In *American Journal of Kidney Diseases* (Vol. 73, Issue 1, pp. 119–130). W.B. Saunders. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2018.06.006>
9. Isabel Ribeiro, C., & Silva, N. (n.d.). *Artigos de revisão / review Articles Pregnancy and dialysis Autores*. <https://doi.org/10.1590/2175-8239>