

Os efeitos da gravidez na progressão da doença glomerular materna

The effects of pregnancy on the progression of maternal glomerular disease

Autores

Luiz Paulo José Marques¹ 

Livia Menezes Salla¹ 

Lilimar da Silveira Rioja¹ 

Regina Rocco¹ 

Eugênio Pacelle Queiroz

Madeira¹ 

Lygia Maria Soares Fernandes

Vieira¹ 

¹Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro, Hospital Universitário Gaffrée e Guinle, Departamento de Medicina, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

RESUMO

Introdução: Embora a maioria das mulheres com doenças glomerulares (DG) subjacentes esteja em idade reprodutiva, existem poucas informações sobre como a gravidez afeta essas condições e os desfechos maternos. **Métodos:** Estudo de coorte retrospectivo, de centro único, envolvendo 44 gestações planejadas em 38 pacientes com DG comprovada por biópsia. Dividiu-se as pacientes em três grupos conforme classificação DRC-KDIGO pré-concepção: I) Estágios 1–2: 27 gestações, II) Estágios 3a–3b: 11 gestações, III) Estágios 4–5: 6 gestações. Dados clínicos incluíram idade, hipertensão crônica (HC), creatinina sérica, pré-eclâmpsia (PE), proteinúria. Consideramos HC, estágio da DRC antes da gravidez e PE e proteinúria nefrótica (PNu) durante a gestação como fatores de risco para progressão da DG materna. **Resultados:** 8 mulheres evoluíram para DRET e iniciaram hemodiálise durante a gravidez: Grupo I – 2 (7,8%); Grupo II – 1 (9,0%); Grupo III – 5 (83,3%). Nas 36 gestações restantes, observamos perda significativa de TFG ($p < 0,0001$) um ano após a gravidez, com maior perda no grupo II do que no I ($p < 0,013$). Taxas reduzidas de TFG antes da gravidez e PE durante a gravidez ($p = 0,001$) impactaram diretamente na perda de TFG. Também observamos alta incidência (63,6%) de desfechos fetais adversos. **Conclusão:** Embora a gestação seja possível para mulheres com DG, seu impacto na DG materna continua após o parto. Ter DG aumenta os riscos de desfechos gestacionais adversos. A progressão da DG relaciona-se diretamente com estágio da DRC antes da gravidez e PE durante a gravidez. Mulheres com DRC estágios 4–5 apresentam alto risco de progredir para DRET na gestação.

Descritores: Insuficiência Renal Crônica; Doenças Glomerulares; Gravidez; Hipertensão Crônica; Proteinúria; Pré-Eclâmpsia.

ABSTRACT

Introduction: Although most women with underlying glomerular diseases (GD) are of childbearing age, there is limited information on how pregnancy affects these conditions and maternal outcomes. **Methods:** We carried out a single-center retrospective cohort study involving 44 planned pregnancies in 38 patients with biopsy-proven GD. Patients were divided into three groups based on their pre-conception CKD-KDIGO classification: I) Stage 1–2: 27 pregnancies, II) Stage 3a–3b: 11 pregnancies, and III) Stage 4–5: 6 pregnancies. Clinical data included age, chronic hypertension (CH), serum creatinine, preeclampsia (PE), and proteinuria. We considered CH, CKD stage before pregnancy, and PE and nephrotic proteinuria (NPu) during pregnancy as risk factors for maternal GD progression. **Results:** We found that 8 women progressed to ESRD and began hemodialysis during pregnancy: 2 (7.8%) in Group I, 1 (9.0%) in Group II, and 5 (83.3%) in Group III. In the remaining 36 pregnancies, we observed a significant GFR loss ($p < 0.0001$) one year after pregnancy, and GFR loss was greater in group II than in I ($p < 0.013$). Low GFR rates before pregnancy and PE during pregnancy ($p = 0.001$) directly impacted GFR loss. We also observed a high incidence (63.6%) of adverse fetal outcomes. **Conclusion:** Although pregnancy is possible for women with GD, the impact of pregnancy in maternal GD continues after delivery. Having GD increases the risks of adverse pregnancy outcomes. The progression of GD is directly linked to the CKD stage before pregnancy and PE during pregnancy, and women in CKD stages 4–5 have a high risk of progressing to ESRD during gestation.

Keywords: Renal Insufficiency, Chronic; Glomerular Diseases; Pregnancy; Chronic Hypertension; Proteinuria; Pre-Eclampsia.

Data de submissão: 25/10/2024.

Data de aprovação: 05/05/2025.

Data de publicação: 01/08/2025.

Correspondência para:

Luiz Paulo José Marques.

E-mail: marqueslpj2016@gmail.com

DOI: <https://doi.org/10.1590/2175-8239-JBN-2024-0205pt>

INTRODUÇÃO

A doença renal crônica (DRC) é um fator de risco para desfechos gestacionais adversos, mesmo nos estágios iniciais da doença. A DRC deve ser incluída entre os fatores de risco significativos, como diabetes e hipertensão¹. Estudos têm demonstrado que 3 a 6% das mulheres em idade reprodutiva apresentam DRC, e até 3,3% das gestantes têm evidências laboratoriais de DRC^{2,3}. O efeito da gravidez na doença renal e o impacto da doença renal na gravidez podem ser prejudiciais.

Embora a maioria das mulheres com doenças glomerulares (DG) subjacentes esteja em idade reprodutiva, essas doenças podem passar despercebidas durante a gravidez e só ser diagnosticadas em fases posteriores da vida. Um estudo australiano diagnosticou 0,3% das mulheres grávidas com doenças renais; doenças imunológicas ou doenças glomerulares só foram identificadas em 0,01%⁴.

A gestação provoca alterações importantes na imunidade e na fisiologia renal, o que pode acelerar a progressão da DG. Essas alterações incluem a diminuição da resistência vascular renal, associada a elevações no débito cardíaco e no fluxo sanguíneo renal, com um aumento simultâneo de 38 a 56% na taxa de filtração glomerular (TFG)⁵. Isso resulta em um aumento fisiológico na excreção de proteínas em decorrência do aumento da TFG e da permeabilidade da membrana basal glomerular⁶. Outra adaptação importante é a modulação das imunidades inata e adaptativa para estabelecer a tolerância materna ao feto semi-alógeno, que expressa antígenos maternos e paternos⁷.

Nas últimas décadas, tem havido uma atenção crescente às complexas interações entre a DRC e a gravidez, bem como aos diversos aspectos da gestação em mulheres com doenças renais. No entanto, pouco se sabe sobre doenças glomerulares específicas além do lúpus e da nefropatia por IgA, que ocorrem com mais frequência^{8,9}.

As DG comumente afetam mulheres em idade reprodutiva e podem representar muitos desafios durante a gravidez, incluindo doenças imunológicas, hipertensão, proteinúria e lesão do tecido renal. No entanto, há informações limitadas sobre os desfechos dessas condições, particularmente no que se refere à progressão da doença renal materna. É essencial ampliar esse conhecimento para aprimorar o aconselhamento pré-concepcional personalizado e

abrangente, melhorar os desfechos materno-fetais e personalizar a prática clínica.

Portanto, nosso objetivo foi avaliar o impacto da gravidez na progressão das DG. Estudamos os efeitos da gestação na função renal, os fatores de risco para desfechos maternos adversos e os desfechos materno-fetais dessas pacientes.

MÉTODOS

SUJEITOS DO ESTUDO

Este estudo foi realizado com gestantes que apresentaram DG confirmada por biópsia antes da concepção e receberam atendimento obstétrico pré-natal e nefrológico no Hospital Universitário Gaffrée e Guinle de janeiro de 2009 a dezembro de 2019. Todas as participantes forneceram voluntariamente um termo de consentimento informado por escrito. Esse estudo clínico foi realizado em conformidade com a Declaração de Helsinque e aprovado pelo comitê local de ética em pesquisa em seres humanos, sob o número de aprovação: 3.046.179.

Foram excluídas do estudo as mulheres com nefropatia diabética devido aos desfechos materno-fetais peculiares relacionados ao diabetes¹⁰ e aquelas que apresentaram crises de DG ou DG *de novo* no primeiro ano após o parto.

Todas as pacientes tiveram uma gravidez planejada e foram submetidas a um monitoramento rigoroso por uma equipe multiprofissional especializada. Um protocolo predefinido de avaliação laboratorial e clínica foi seguido em visitas programadas durante toda a gestação¹¹.

DESENHO DO ESTUDO

Este estudo de coorte retrospectivo, descritivo e de centro único foi realizado com pacientes grávidas com DG primária ou secundária, que tiveram pelo menos 12 meses de acompanhamento após o parto em nosso hospital. A TFG foi medida por meio da equação CKD-EPI antes da concepção e 12 meses após o parto. As pacientes foram divididas em três grupos, de acordo com a classificação KDIGO para DRC antes da gravidez: Grupo I (estágios 1-2): TFG ≥ 60 mL/min/1,73m², Grupo II (estágios 3a-3b): TFG ≤ 59 e ≥ 30 mL/min/1,73m² e Grupo III (estágios 4-5): TFG ≤ 29 mL/min/1,73m².

COLETA DE DADOS CLÍNICOS

Foram coletados os seguintes dados clínicos: idade, resultados de biópsia renal, tempo de diagnóstico de

DG, pressão arterial, uso de terapia anti-hipertensiva e imunossupressora e desfechos materno-fetais.

Os parâmetros laboratoriais registrados incluíram: ureia, creatinina sérica (CrS) antes da concepção e doze meses após o parto, maior proteinúria (Pu) durante a gravidez (os níveis de proteína urinária foram mensurados na décima segunda, vigésima, trigésima e trigésima sexta semanas de gestação ou quando necessário, por meio de coleta de urina de 24 horas), complemento sérico (C3 e C4), anti-DNA de fita dupla e anti-PLA2R. A equação CKD-EPI foi calculada utilizando o site <https://qxmd.com>, versão 2021. A classificação ISN/RPS 2018 para nefrite lúpica foi aplicada.

DESFECHOS MATERNO-FETAIS

Os desfechos fetais adversos incluíram mortalidade perinatal (MP, óbito de um feto viável após 22 semanas de gestação ou dentro de 4 semanas após o parto, incluindo natimorto), parto prematuro (PP, parto antes de 37 semanas de gestação) e baixo peso ao nascer (BPN, peso do bebê inferior a 2500 g ao nascimento). Recém-nascido normal (RN) é o termo que se refere a um bebê que nasceu a termo, estável e saudável.

Os desfechos maternos adversos incluíram pré-eclâmpsia (PE, definida como hipertensão arterial (HA) acompanhada de piora da Pu após 20 semanas de gestação e, para mulheres com HA preexistente, a PE foi definida como piora da condição - aumento da pressão arterial sistólica em 30 mm Hg e da pressão arterial diastólica em 15 mm Hg - associada à piora da Pu após 20 semanas de gestação), descolamento prematuro da placenta (DPP, ocorre quando há separação parcial ou total da placenta da parede interna do útero antes do parto) e progressão para doença renal em estágio terminal (DRET, necessidade de um curso regular de diálise de longo prazo).

FATORES DE RISCO PARA A PROGRESSÃO DA DOENÇA GLOMERULAR MATERNA NA GRAVIDEZ

Hipertensão crônica (HC) e estágios KDIGO mais avançados de DRC antes da concepção, além de PE e proteinúria nefrótica (PNu) durante a gravidez, foram considerados fatores de risco para a progressão da doença glomerular materna.

A HC foi definida como pressão arterial sistólica >140 e pressão arterial diastólica >90, ou pacientes em terapia anti-hipertensiva antes da concepção. A PNu foi definida como Pu $\geq$ 3,5 g/24 h. Estágio

DRC-KDIGO: Classificação do estágio KDIGO da Doença Renal Crônica, de 1 a 5.

ANÁLISE ESTATÍSTICA

A análise estatística foi realizada no GraphPad InStat-3 (GraphPad Software, San Diego, CA). Os dados categóricos e numéricos foram expressos como médias $\pm$ desvios padrão; um teste T ou análise de variância (ANOVA) foi utilizado para comparação dos dados. Os dados de desfecho foram comparados utilizando o teste de pares combinados de Wilcoxon, e as correlações bivariadas dos fatores de risco entre os grupos foram analisadas com o teste exato de Fisher. O risco relativo (RR) e os intervalos de confiança de 95% foram calculados por meio de métodos padrão. Um valor de $P < 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo.

RESULTADOS

Este estudo incluiu 38 mulheres com idade média de $28,1 \pm 4,7$ (intervalo: 18 a 39) anos, que tiveram DG de longa duração diagnosticada de 18 a 172 (média de $62,3 \pm 31,6$) meses, por meio de biópsia renal, antes da concepção: 11 casos de glomeruloesclerose segmentar focal (GESF) com 12 gestações, 10 casos de nefrite lúpica (NL) com 11 gestações, 6 casos de nefropatia por IgA (NIgA), 3 casos de nefropatia membranosa (NM) com 5 gestações, 2 casos de doença de lesão mínima (DLM) com 4 gestações, 2 casos de glomerulonefrite membranoproliferativa (GNMP), 2 casos de nefropatia associada ao HIV (NAHIV), 1 caso de síndrome de Alport (SA) e 1 caso de nefropatia de refluxo (NR) associada à nefropatia esclerosante.

As pacientes foram acompanhadas por pelo menos 12 meses após o parto. Das 38 pacientes, 27 (71%) eram da nossa Unidade de Nefrologia, enquanto 11 (29%) foram encaminhadas de outros hospitais durante o primeiro ou segundo trimestre de gravidez. Todas as gestações foram planejadas e os medicamentos teratogênicos utilizados para hipertensão, HIV e imunossupressão foram substituídos por alternativas terapêuticas mais seguras antes da concepção e durante as crises de DG ou DG *de novo*.

A presença de PNu ($3,5 \pm 1,3$, variando de 0,7 a 8,2 g/24) foi observada em 16 gestações, 8 das quais apresentaram crises de DG ou sinais de DG *de novo*. Dentre essas, 2 gestantes com NM apresentaram níveis elevados de anti-PLA2R, 4 gestantes com NL apresentaram aumento do anti-DNA de fita dupla

associado à redução do complemento sérico e os 2 casos restantes foram confirmados por meio de biópsia renal durante a gravidez.

No entanto, as medições de proteinúria só foram obtidas antes da concepção em 16 das 44 gestações.

DADOS CLÍNICOS DAS GESTANTES

As mulheres foram divididas em três grupos de acordo com a classificação KDIGO para DRC. No Grupo I (Estágios 1–2), constavam 22 (57,9%) pacientes com 27 (61,3%) gestações, com idade de $28,2 \pm 4,3$ (22 a 39) anos e tempo de diagnóstico de DG de $61,1 \pm 32,6$ (intervalo: 22 a 172) meses (Tabela 1). No Grupo II (Estágios 3a–3b), havia 10 (26,3%) pacientes com 11 (25%) gestações com idade de $29,7 \pm 4,6$ (23 a 38) anos e tempo de diagnóstico de DG de $77,3 \pm 27,6$ (intervalo: 47 a 122) meses

(Tabela 2). No Grupo III (Estágios 4–5), havia 6 (15,8%) pacientes com 6 (13,7%) gestações com idade de $24,6 \pm 5,6$ (18 a 32) anos e tempo de diagnóstico de DG de $47,0 \pm 27,2$ (intervalo: 18 a 94) meses (Tabela 3).

Ao comparar a idade e a duração da DG antes da concepção entre os grupos, observamos apenas que o Grupo II apresentou uma duração significativamente maior ($p = 0,01$) de DG em relação ao Grupo I. Durante a gestação, as mulheres com HC tiveram sua pressão arterial controlada, exceto quando ocorreu pré-eclâmpsia sobreposta. As pacientes que apresentaram crises de DG ou DG *de novo* diagnosticada por biópsia renal ou marcadores sorológicos também apresentaram PNu - exceto uma paciente com NL II - e todas elas necessitaram de mudanças em suas terapias de imunossupressão.

TABELA 1 DADOS CLÍNICOS E DESFECHOS MATERNO-FETAIS DAS GESTANTES NO GRUPO I

N	Doenças pré-gestacionais	Idade/CrS CKD-EPI-Pré	Idade/CrS CKD-EPI-Pós	Maior Pu na Gravidez	Desfecho Fetal	Desfecho Maternal
1	NL IV	29/1,1 69,8	HDc	6,1	MP	DRET
2	NIgA	22/0,9 92,7	HDc	4,2	MP	DRET
3	NL IV/HC	26/1,2 64,0	27/1,4 52,9	3,6	MP	PE
4	GESF/HC	31/1,0 77,2	33/1,2 61,3	3,9	PP/BPN	PE
5	NIgA/HC	30/0,9 88,2	32/1,0 76,8	4,6	PP/BPN	PE
6	NIgA/HC	22/1,0 81,7	23/1,2 65,2	2,9	PP/BPN	PE
7	NL II/HC	26/1,0 79,7	28/1,1 70,2	2,4	RN	
8	2ª gravidez	29/1,0 78,2	30/1,1 69,3	1,0	RN	
9	GESF/HC	28/1,2 63,2	29/1,3 57,1	5,1	PP/BPN	
10	DLM	23/0,9 92,1	25/1,0 80,2	3,2	RN	

(continua)

TABELA 1 DADOS CLÍNICOS E DESFECHOS MATERNO-FETAIS DAS GESTANTES NO GRUPO I (continua)

N	Doenças pré-gestacionais	Idade/CrS CKD-EPI-Pré	Idade/CrS CKD-EPI-Pós	Maior Pu na Gravidez	Desfecho Fetal	Desfecho Maternal
11	2ª gravidez	26/1,0 79,7	27/1,1 70,6	0,8	RN	
12	NM	24/1,0 80,7	26/1,0 79,7	8,2	RN	
13	2ª gravidez	26/1,0 79,7	27/1,2 63,3	1,6	RN	
14	GNMP/HC	28/1,1 70,2	30/1,2 62,5	3,5	RN	
15	NM	22/0,9 92,7	23/1,1 72,4	3,1	PP/BPN	
16	2ª gravidez	25/1,0 80,2	26/1,2 64,0	1,8	RN	
17	DLM	27/1,0 79,2	28/1,1 70,2	2,2	RN	
18	2ª gravidez	31/1,0 77,2	33/1,1 68,0	3,6	RN	
19	NL III/HC	29/0,9 88,7	30/1,1 69,3	3,1	PP/BPN	PE
20	GESF/HC	39/1,0 73,5	41/1,2 58,3	1,8	PP/BPN	
21	NlgA	33/0,8 99,7	35/0,9 85,5	3,7	RN	
22	NAHIV/HC	36/1,1 66,8	37/1,3 54,3	2,4	PP/BPN	PE
23	NlgA	31/0,9 87,7	33/0,9 86,6	0,7	RN	
24	NL IV	24/1,0 80,7	25/16 45,6	4,4	MP	PE
25	GESF/HC	35/1,1 67,2	37/1,4 49,7	2,3	PP/BPN	PE
26	NL V	29/1,0 78,2	31/1,1 68,9	4,6	PP/BPN	
27	NR	32/1,0 76,8	34/1,1 67,6	0,9	RN	

Abreviação – GESF: glomeruloesclerose segmentar focal, NL: nefrite lúpica, NlgA: Nefropatia por IgA, NM: nefropatia membranosa, DLM: doença de lesão mínima, GNMP: glomerulonefrite membranoproliferativa, NAHIV: Nefropatia associada ao HIV, NR: nefropatia de refluxo. HC: hipertensão crônica, Pu: proteinúria, HDc: hemodiálise crônica, RN: recém-nascido normal, MP: mortalidade perinatal, PP: parto prematuro, BPN: baixo peso ao nascer, PE: pré-eclâmpsia, DPP: descolamento prematuro da placenta. DRET: doença renal em estágio terminal.

TABELA 2 DADOS CLÍNICOS E DESFECHOS MATERNO-FETAIS DAS GESTANTES NO GRUPO II

N	Doenças pré-gestacionais	Idade/CrS CKD-EPI-Pré	Idade/CrS CKD-EPI-Pós	Maior Pu na Gravidez	Desfecho Fetal	Desfecho Maternal
1	GESF/HC	26/1,9 36,9	HDc	4,9	PP/BPN	PE/DRET
2	NL V/HC	28/1,7 41,6	29/2,2 30,4	5,1	MP	
3	GESF/HC	29/1,5 48,1	31/1,9 35,8	2,1	RN	
4	GESF/HC	38/1,3 54,0	39/1,8 36,3	5,2	PP/BPN	
5	GNMP/HC	23/1,4 54,2	24/2,0 35,1	3,0	PP/BPN	PE
6	GESF/HC	32/1,6 43,7	33/2,6 24,2	4,2	PP/BPN	PE
7	GESF/HC	24/1,3 58,9	26/1,5 49,0	2,8	RN	
8	2ª gravidez	29/1,6 44,5	30/2,1 31,9	3,0	PP/BPN	PE
9	NM	36/1,3 54,7	38/1,7 39,1	5,2	RN	
10	NIgA/HC	32/1,8 37,9	33/3,1 19,6	3,4	MP	PE
11	NL V/HC	30/1,3 56,7	31/1,9 35,8	4,0	MP	DPP

Abreviação – GESF: glomeruloesclerose segmentar focal, NL: nefrite lúpica, NIgA: Nefropatia por IgA, NM: nefropatia membranosa, GNMP: glomerulonefrite membranoproliferativa. HC: hipertensão crônica, Pu: proteinúria, HDc: hemodiálise crônica, RN: recém-nascido normal, MP: mortalidade perinatal, PP: parto prematuro, BPN: baixo peso ao nascer, PE: pré-eclâmpsia, DPP: descolamento prematuro da placenta. DRET: doença renal em estágio terminal.

Durante a gravidez, 8 pacientes evoluíram para DRET e iniciaram hemodiálise: 2 (7,8%) no Grupo I (uma com NIgA e as demais com NL IV) apresentaram glomerulonefrite crescêntica secundária à exacerbação da DG ou DG *de novo*, 1 (9,0%) no Grupo II com GESF e 5 (83,3%) no Grupo III (2 com GESF, 2 com NL IV e 1 com SA) provavelmente devido à progressão da DG.

Estudamos os desfechos fetais nas 44 gestações de 38 mulheres. Entretanto, para o estudo da progressão da DG com base na TFG, consideramos apenas 36 gestações entre 30 mulheres. A análise excluiu 8 mulheres que iniciaram hemodiálise durante a gravidez (Figura 1).

DESFECHOS FETAIS

A incidência de desfechos fetais adversos (óbito intrauterino ou neonatal, parto prematuro e baixo peso ao nascer) entre as gestantes com DG foi de 63,6% (28/44) e a mortalidade fetal geral foi de 20,4% (9/44). No Grupo I, os desfechos adversos ocorreram em 51,8% (14/27) das gestações, com óbito intrauterino ou neonatal em 4/27 (14,8%) (Tabela 1); no Grupo II, os desfechos adversos ocorreram em 72,7% (8/11), com óbito intrauterino ou neonatal em 3/11 (27,2%) (Tabela 2) e no Grupo III, os desfechos adversos ocorreram em 100% (6/6), com óbito intrauterino ou neonatal em 2/6 (33,3%) (Tabela 3).

TABELA 3 DADOS CLÍNICOS E DESFECHOS MATERNO-FETAIS DAS GESTANTES NO GRUPO III

N	Doenças pré-gestacionais	Idade/CrS CKD-EPI-Pré	Idade/CrS CKD-EPI-Pós	Maior Pu na Gravidez	Desfecho Fetal	Desfecho Maternal
1	GESF/HC	24/2,4 28,0	HDc	3,9	PP/BPN	PE/DRET
2	NL IV/HC	19/3,1 21,4	HDc	4,2	MP	DPP/DRET
3	NL IV/HC	30/2,9 21,7	HDc	5,6	MP	PE/DRET
4	SA/HC	25/2,8 23,3	HDc	4,0	PP/BPN	DRET
5	GESF/HC	18/3,2 20,7	HDc	5,1	PP/BPN	DRET
6	NAHIV/HC	32/2,4 26,8	34/4,0 14,4	3,8	PP/BPN	PE

Abreviação – GESF: glomeruloesclerose segmentar focal, NL: nefrite lúpica, NAHIV: Nefropatia por IgA, SA: Síndrome de Alport. HC: hipertensão crônica, Pu: proteinúria, HDc: hemodiálise crônica. MP: mortalidade perinatal, PP: parto prematuro, BPN: baixo peso ao nascer, PE: pré-eclâmpsia, DPP: descolamento prematuro da placenta, DRET: doença renal em estágio terminal.

DESFECHOS MATERNOS

Constatamos uma maior incidência de desfechos maternos adversos em 52,2% (23/44) das gestações (PE em 16, DPP em 2 e DRET em 8 mulheres). Em 3 dessas gestações, observamos tanto a pré-eclâmpsia quanto a progressão para DRET.

FATORES DE RISCO PARA A PROGRESSÃO DA DG MATERNA NA GRAVIDEZ

O impacto da gestação na progressão da DG foi avaliado por meio da comparação da TFG antes e um ano após a gravidez. Das pacientes observadas, 8 progrediram para DRET durante a gravidez e iniciaram hemodiálise (2 no grupo I, 1 no grupo II e 5 no grupo III). As 36 gestações restantes apresentaram uma perda significativa ($p < 0,0001$) da TFG, com uma diferença de $13,4 \pm 6,1$ (intervalo: 1,0 a 35,1) mL/min/1,73m² entre os valores de TFG antes ($69,5 \pm 17,4$; intervalo: 26,8 a 99,7) mL/min/1,73 m² e um ano após a gravidez ($56,1 \pm 19,1$; intervalo: 14,4 a 86,6) mL/min/1,73 m².

Também investigamos o impacto dos fatores de risco. Nossos achados indicam que níveis reduzidos de TFG antes da concepção e a presença de pré-eclâmpsia durante a gestação podem resultar em maior perda de TFG (Tabela 4).

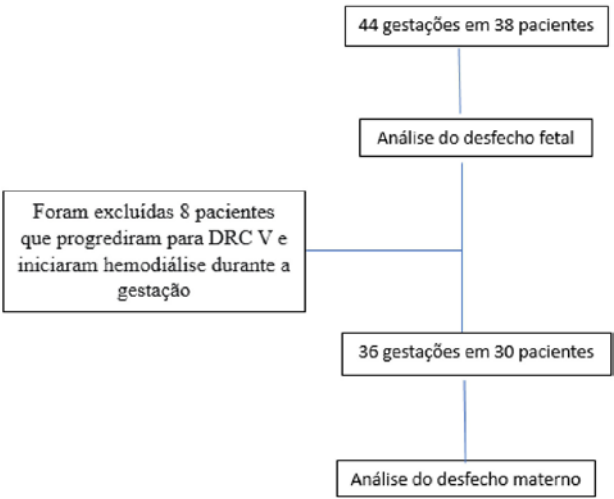


Figura 1. Diagrama de fluxo para inclusão de pacientes.

A perda da TFG foi significativamente maior ($p < 0,013$) no Grupo II. O Grupo I apresentou uma perda média de $12,5 \pm 6,8$ (intervalo: 1,0 a 35,1) mL/min/1,73m², enquanto o Grupo II apresentou uma perda média de $15,7 \pm 3,9$ (intervalo: 9,9 a 26,9) mL/min/1,73m² (Tabela 4). No Grupo III: 5/6 (83,33%) evoluíram para DRET.

TABELA 4 IMPACTO DOS FATORES DE RISCO NA PERDA DA TAXA DE FILTRAÇÃO GLOMERULAR

Fator de Risco	Perda de TFG um ano após a gravidez com	Perda de TFG um ano após a gravidez sem	p
Hipertensão crônica	13,8 ± 4,2	12,6 ± 8,5	0,951
Proteinúria nefrótica	13,6 ± 7,6	13,2 ± 4,8	0,899
Pré-eclâmpsia	17,0 ± 6,2	11,3 ± 5,1	0,001
Fator de Risco	Perda de TFG um ano após a gestação nos estágios 1-2 da DRC	Perda de TFG um ano após a gestação nos estágios 3a-3b da DRC	P
Classificação DRC-KDIGO	12,5 ± 6,8	15,7 ± 3,9	0,013

Abreviação – DRC: Doença Renal Crônica, TFG: Taxa de Filtração Glomerular.

Nosso estudo encontrou uma alta incidência (13/36 [31,1%]) de PE sobreposta. Treze gestações com PE apresentaram uma perda média de TFG de 17,0 ± 6,2 (intervalo: 11,0 a 35,9), enquanto 23 gestações sem PE apresentaram uma perda média de TFG de 11,3 ± 5,1 (intervalo: 1,0 a 20,9) mL/min/1,73 m². A PE sobreposta aumentou significativamente a perda de TFG um ano após a gravidez (p = 0,001).

Verificamos que a presença de HC antes da concepção não teve impacto sobre a perda de TFG. Observamos que em 22 gestações com HC, a perda de TFG foi de 13,8 ± 4,2 (intervalo: 6,1 a 20,9) mL/min/1,73 m², enquanto em 14 gestações sem HC antes da concepção, a perda de TFG foi de 12,6 ± 8,5 (intervalo: 1,0 a 35,1) mL/min/1,73 m² (p = 0,951). No entanto, a presença de HC aumentou significativamente o risco de PE sobreposta (p < 0,004; RR = 7,636 [1,111 < RR < 52,468]).

Um pico elevado de proteinúria foi observado durante a gestação (média de 3,2 ± 1,5; intervalo: 0,7 a 8,2 g/24 h), e 16/36 gestações (44,4%) apresentaram PNu (média 4,5 ± 1,1, intervalo: 3,5 a 8,2 g/24 h), enquanto as 20/36 gestações restantes (55,6%) apresentaram Pu (média 2,2 ± 0,8, intervalo: 0,7 a 3,4 g/24 h). Ao comparar a perda de TFG entre gestações com PNu (perda de TFG 13,6 ± 7,6, intervalo: 1,0 a 35,19 mL/min/1,73 m²) e aquelas sem PNu (perda de TFG 13,2 ± 4,8, intervalo: 1,1 a 20,3 mL/min/1,73 m²), não foi encontrada diferença significativa (p = 0,899).

DISCUSSÃO

A doença renal crônica é um problema de saúde comum que afeta muitas mulheres em idade fértil.

A comunidade médica tem pesquisado ativamente a complexa relação entre gravidez e doença renal, área atualmente conhecida como “nefrologia obstétrica”. No entanto, ainda há um entendimento limitado sobre como a gestação pode afetar a progressão dessas doenças.

É importante detectar a doença glomerular (DG) precocemente em gestantes para que a gravidez possa ser monitorada rigorosamente. Com isso, é possível entender melhor como a DG afeta a gravidez, o que, em última análise, resulta em melhores desfechos materno-fetais nos diferentes tipos e estágios dessas doenças. Portanto, devemos incluir em todas as diretrizes de acompanhamento gestacional a realização de exames laboratoriais simples e de baixo custo, como a análise de urina com tira reagente e o teste de creatinina sérica, antes ou no início da gravidez. Esses exames ajudarão a identificar a presença de DG caracterizada por proteinúria ou hematúria e a determinar a função renal¹².

Mulheres diagnosticadas com DG devem ter suas amostras de urina analisadas quanto à relação proteína/creatinina antes e durante a gestação¹³. O monitoramento da proteinúria é essencial para acompanhar a progressão da DG durante a gestação. Melhorar nossa compreensão de como os diferentes tipos e estágios da DG afetam os desfechos materno-fetais nos permite oferecer aconselhamento pré-concepcional personalizado, ajudando as mulheres a tomar decisões informadas sobre a gravidez.

Realizamos um estudo de centro único com o objetivo de investigar os efeitos da gravidez em 38 mulheres diagnosticadas com diferentes tipos de DG primária e secundária por meio de biópsia antes da

concepção. O tipo mais comum de DG foi a GESF, encontrada em 11 (25,5%) pacientes, seguida por NL em 10 (23,2%) e NIgA em 6 (13,9%) pacientes. A prevalência de DG foi consistente com o que tem sido relatado na literatura, onde a nefrite lúpica e a GESF são descritas como os tipos mais comuns de DG na América Latina¹⁴.

Durante a gravidez, oito pacientes evoluíram para DRET e iniciaram hemodiálise. Duas pacientes em estágio 1 ou 2 da DRC apresentaram glomerulonefrite rapidamente progressiva e precisaram de biópsia renal¹⁵ (uma com NIgA na 16ª semana e outra com NL IV na 18ª semana de gestação). A glomerulonefrite crescêntica, secundária à exacerbação da DG ou à DG *de novo*, foi diagnosticada em ambas as biópsias. Em uma paciente com GESF no estágio 3b da DRC e em cinco pacientes no estágio 4 da DRC (duas com GESF, duas com NL IV e uma com SA), a progressão para DRET foi provavelmente atribuída à progressão da DG associada a alterações fisiológicas renais induzidas pela gestação.

Foi observado que mulheres com DRC que engravidam nos estágios 3b, 4 ou 5 apresentam um risco maior de progressão da DRC e podem precisar iniciar um tratamento regular de diálise de longo prazo durante a gestação, a fim de controlar o estado urêmico¹⁶. Portanto, recomenda-se que as mulheres nesses estágios recebam aconselhamento pré-concepcional que inclua uma discussão sobre a possibilidade de necessidade de diálise durante a gravidez. Isso pode apoiar uma tomada de decisão compartilhada e mais bem informada¹⁷.

As medidas terapêuticas farmacológicas utilizadas para reduzir a hipertensão glomerular e a hiperfiltração devem ser interrompidas antes da concepção, o que resulta em aumento da proteinúria e maior risco de desfechos gestacionais adversos. Agentes antiproteinúricos, como inibidores do sistema renina-angiotensina-aldosterona e inibidores do cotransportador de sódio-glicose tipo 2 (SGTL2), são teratogênicos ou fetotóxicos e devem ter seu uso interrompido. Além disso, uma dieta com baixo teor proteico durante a gravidez pode causar alterações significativas no desenvolvimento fetal devendo, portanto, ser descontinuada¹⁸.

A hipertensão glomerular e a hiperfiltração nos néfrons remanescentes causam hipertrofia e, por fim, proteinúria e esclerose glomerular, e não há nenhuma abordagem farmacológica validada para reduzir o

vazamento de proteínas na urina durante a gravidez. Alguns estudos sugeriram que uma dieta baseada em vegetais com restrição moderada de proteínas, suplementada com alfa-cetoanálogos, aminoácidos, vitaminas e oligoelementos, pode ajudar a estabilizar a proteinúria e a uremia em gestantes com DG^{19,20}. No entanto, mudar os hábitos alimentares é sempre um desafio, principalmente em adultos. O uso de suplementos de proteína vegetal pode ser uma opção para garantir a ingestão proteica adequada durante a gravidez.

IMPACTO DOS FATORES DE RISCO NA PERDA DE TFG MATERNA

Em nosso estudo, também investigamos os fatores de risco associados a um risco maior de progressão da DG materna durante a gravidez por perda de TFG um ano após o parto (Tabela 4).

Em 36 gestações, encontramos uma perda significativa de TFG ($p < 0,0001$) um ano após o parto. Ao comparar os grupos, a perda de TFG foi significativamente maior ($p < 0,013$) no Grupo II em relação ao Grupo I. No Grupo III, 5/6 (83,3%) pacientes evoluíram para DRET durante a gestação. De acordo com dados recentes do Reino Unido, cerca de 46% das gestantes com DRC nos estágios 3 a 5 apresentaram declínio da função renal ou iniciaram terapia renal substitutiva durante a gravidez ou no primeiro ano após o parto¹⁶. O risco de progressão da DRC está presente em todos os estágios da doença renal, embora o risco absoluto seja baixo nos estágios iniciais. Esse risco aumenta à medida que a doença avança²¹.

Nossos achados indicam que a HC não afetou a progressão da doença renal em gestantes com DG, e não houve impacto significativo na perda de TFG ($p = 0,951$). Portanto, em nosso estudo, a pressão arterial foi controlada de forma eficaz durante a gestação ($\leq 140/90$ mm Hg)²², exceto quando ocorreu PE sobreposta. No entanto, a presença de HC aumentou o risco de desenvolver PE sobreposta em 7,6 vezes, valor semelhante ao de gestantes sem DG²³.

Foi demonstrado que a presença de Pu >1 g/24 h e estágios avançados de DRC constituem fatores de risco significativos para desfechos gestacionais adversos^{24,25}. Nosso estudo observou um alto pico de proteinúria durante a gestação (média de $3,2 \pm 1,5$; intervalo: 0,7 a 8,2 g/24 h) em mulheres com DG. No entanto, a presença de PNu durante

a gravidez não levou a uma maior perda de TFG ($p = 0,89$). A perda de TFG não se correlacionou com a gravidade da Pu durante a gestação em mulheres com DG com Pu > 1 g/24 horas, como observado em outros estudos²⁶.

A pré-eclâmpsia é uma complicação gestacional que afeta de 2 a 4% das gestações mundialmente. É uma condição que progride de forma imprevisível, caracterizada por endoteliose glomerular associada à podocitopatia, e pode ser considerada a DG mais comum em todo o mundo²⁷. Mulheres com DRC apresentam uma probabilidade aproximadamente dez vezes maior de desenvolver PE em comparação àquelas sem a doença. Além disso, marcadores angiogênicos – como PlGF e sFlt-1 – que podem contribuir para o diagnóstico de pré-eclâmpsia sobreposta, demonstraram desempenho diagnóstico limitado nesse grupo de pacientes²⁸.

Nosso estudo identificou uma alta incidência (31,1%) de PE sobreposta entre as mulheres com DG. Essa incidência esteve associada a um aumento significativo ($p = 0,001$) na perda da TFG um ano após a gestação. Estudos sobre desfechos renais de longo prazo não sustentam mais a noção anterior de que a PE é uma condição resolvida com o parto. A PE aumenta o risco de futuras doenças cardiovasculares e renais, sendo o risco de DRC maior em pacientes com doença renal proteinúrica²⁹.

DESFECHOS FETAIS

Evidências crescentes indicam que, mesmo nos estágios iniciais da DRC, o risco de desfechos fetais adversos é maior do que na população em geral³⁰. Nosso estudo demonstrou que a gravidez em mulheres com DG representa um alto risco de desfechos fetais adversos, principalmente nos estágios avançados da DRC. Observamos uma taxa geral mais elevada de desfechos fetais adversos: 63,6% (28/44) nos estágios 1 e 2 da DRC, 72,7% (8/11) nos estágios 3a e 3b da DRC e 100% (6/6 gestações) nos estágios 4 e 5.

Observamos uma elevada mortalidade fetal geral (20,4%, 9/44 gestações), que esteve diretamente relacionada ao estágio da DRC. No entanto, demonstrou-se que o uso de hemodiálise intensiva adequada durante a gravidez¹¹, quando clinicamente indicado para o controle do estado urêmico, pode levar à redução dessa mortalidade³¹.

Nosso estudo apresenta algumas limitações. Foi realizado em uma única instituição e incluiu um

número reduzido de pacientes com diversos tipos de doenças glomerulares. No entanto, é importante observar que todas as pacientes apresentaram doenças glomerulares confirmadas antes do planejamento de suas gestações. Durante a gravidez, elas receberam monitoramento cuidadoso por uma equipe especializada e foram acompanhadas por, pelo menos, um ano após o parto.

Em conclusão, a gravidez é possível para mulheres com DG, mas continua representando um desafio para nefrologistas e obstetras em todo o mundo. Uma gravidez bem-sucedida requer aconselhamento pré-concepcional individualizado, planejamento cuidadoso da gestação e uma abordagem multidisciplinar envolvendo nefrologistas e obstetras especializados em gestações de alto risco.

Nosso estudo indica que a DG aumentou os desfechos adversos materno-fetais e que as importantes alterações na imunidade e na fisiologia renal secundárias à gestação podem atuar como um fator de risco para a progressão da DG. A perda de TFG secundária à gravidez esteve diretamente associada ao estágio da DRC antes da gestação e à PE durante a gravidez. As mulheres que se encontram principalmente nos estágios 4 ou 5 da DRC devem receber aconselhamento pré-concepcional abrangente e individualizado, incluindo uma discussão sobre a possível progressão da DG, a necessidade de diálise durante a gestação e os desfechos materno-fetais.

Embora a gravidez planejada tenha proporcionado melhores desfechos materno-fetais para essas mulheres nos últimos anos, os efeitos da interação entre DG e gravidez vão além do parto. Eles podem afetar a saúde cardiovascular e renal futura tanto das mães quanto de seus bebês, potencialmente prematuros e com baixo peso ao nascer.

CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES

Todos os autores participaram do processo de coleta de dados, redação e revisão do manuscrito.

CONFLITO DE INTERESSE

Os autores relatam não haver conflitos de interesse.

DISPONIBILIDADE DE DADOS

O conjunto completo de dados que fundamenta os resultados desse estudo foi publicado no próprio artigo.

FINANCIAMENTO

Esta pesquisa não recebeu financiamento específico de nenhuma agência de fomento dos setores público, comercial ou sem fins lucrativos.

RESPONSABILIDADE EDITORIAL

Editor-chefe: Miguel C. Riella .

Editor Associado: Maria Goretti Penido .

REFERÊNCIAS

- Zhang JJ, Ma XX, Hao L, Liu L-J, Lv J-C, Zhang H, et al. A systematic review and meta-analysis of outcomes of pregnancy in CKD and CKD outcomes in pregnancy. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2015;10(11):1964–78. doi: <http://doi.org/10.2215/CJN.09250914>. PubMed PMID: 26487769.
- Bello AK, Levin A, Lunney M, Osman MA, Ye F, Ashuntantang GE, et al. Status of care for end stage kidney disease in countries and regions worldwide: international cross sectional survey. *BMJ*. 2019;367:l5873. doi: <http://doi.org/10.1136/bmj.l5873>. PubMed PMID: 31672760.
- Munkhaugen J, Lydersen S, Romundstad PR, Widerøe TE, Vikse BE, Hallan S. Kidney function and future risk for adverse pregnancy outcomes: a population-based study from HUNT II, Norway. *Nephrol Dial Transplant*. 2009;24(12):3744–50. doi: <http://doi.org/10.1093/ndt/gfp320>. PubMed PMID: 19578097.
- Fitzpatrick A, Venugopal K, Scheil W, McDonald SP, Jesudason S. The spectrum of adverse pregnancy outcomes based on kidney disease diagnoses: a 20-year population study. *Am J Nephrol*. 2019;49(5):400–9. doi: <http://doi.org/10.1159/000499965>. PubMed PMID: 30982041.
- van Balen VAL, van Gansewinkel TAG, Haas S, Spaan JJ, Ghossein-Doha C, van Kuijk SMJ, et al. Maternal kidney function during pregnancy: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2019;54(3):297–307. doi: <http://doi.org/10.1002/uog.20137>. PubMed PMID: 30288811.
- Bartal MF, Lindheimer MD, Sibai BM. Proteinuria during pregnancy: definition, pathophysiology, methodology, and clinical significance. *Am J Obstet Gynecol*. 2022;226(2S):S819–34. PubMed PMID: 32882208.
- Aluvihare VR, Kallikourdis M, Betz AG. Regulatory T cells mediate maternal tolerance to the fetus. *Nat Immunol*. 2004;5(3):266–71. doi: <http://doi.org/10.1038/ni1037>. PubMed PMID: 14758358.
- Wang F, Lu JD, Zhu Y, Wang TT, Xue J. Renal outcomes of pregnant patients with immunoglobulin A nephropathy: a systematic review and meta-analysis. *Am J Nephrol*. 2019;49(3):214–24. doi: <http://doi.org/10.1159/000496410>. PubMed PMID: 30808834.
- Chen Y, Li K, Zhang H, Liu Z, Chen D, Yang L, et al. Good pregnancy outcomes in lupus nephritis patients with complete renal remission. *Nephrol Dial Transplant*. 2022;37(10):1888–94. doi: <http://doi.org/10.1093/ndt/gfab289>. PubMed PMID: 34610132.
- Young EC, Pires MLE, Marques LPJ, Oliveira JE, Zajdenverg L. Effects of pregnancy on the onset and progression of diabetic nephropathy and of diabetic nephropathy on pregnancy outcomes. *Diabetes Metab Syndr*. 2011;5(3):137–42. doi: <http://doi.org/10.1016/j.dsx.2012.02.013>. PubMed PMID: 22813566.
- Marques LPJ, Marinho PRS, Rocco R, Martins CA, Pereira HNC, Ferreira ACLB. Effect of ultrafiltration on placental-fetal blood flow in pregnancy of woman undergoing chronic hemodialysis. *Hemodial Int*. 2018;22(3):405–12. doi: <http://doi.org/10.1111/hdi.12624>. PubMed PMID: 29227585.
- Piccoli GB, Chatrenet A, Cataldo M, Torreggiani M, Attini R, Masturzo B, et al. Adding creatinine to routine pregnancy tests: a decision tree for calculating the cost of identifying patients with CKD in pregnancy. *Nephrol Dial Transplant*. 2023;38(1):148–57. doi: <http://doi.org/10.1093/ndt/gfac051>. PubMed PMID: 35238937.
- Geneen LJ, Webster KE, Reeves T, Eadon H, Maresh M, Fishburn S, et al. Protein-creatinine ratio, and albumin-creatinine ratio for the diagnosis of significant proteinuria in pregnant women with hypertension: systematic review and meta-analysis of diagnostic test accuracy. *Pregnancy Hypertens*. 2021;25:196–203. doi: <http://doi.org/10.1016/j.preghy.2021.06.013>. PubMed PMID: 34237632.
- O'Shaughnessy MM, Hogan SL, Thompson BD, Coppo R, Fogo AB, Jennette JC. Glomerular disease frequencies by race, sex, and region: results from the International Kidney Biopsy Survey. *Nephrol Dial Transplant*. 2018;33(4):661–9. doi: <http://doi.org/10.1093/ndt/gfx189>. PubMed PMID: 29106637.
- Moroni G, Calatroni M, Donato B, Ponticelli C. Kidney biopsy in pregnant women with glomerular diseases: focus on Lupus Nephritis. *J Clin Med*. 2023;12(5):1834. doi: <http://doi.org/10.3390/jcm12051834>. PubMed PMID: 36902621.
- Wiles K, Webster P, Seed PT, Bennett-Richards K, Bramham K, Brunskill N, et al. The impact of chronic kidney disease Stages 3–5 on pregnancy outcomes. *Nephrol Dial Transplant*. 2021;36(11):2008–17. doi: <http://doi.org/10.1093/ndt/gfaa247>. PubMed PMID: 33313680.
- Hewawasam E, Stallard B, Orsillo A, Boag J, Green C, Heffernan L, et al. Patient and partner perspectives of pregnancy-related counseling and information needs in women with kidney disease: an Australian national survey. *Kidney Int Rep*. 2023;8(12):2802–13. doi: <http://doi.org/10.1016/j.ekir.2023.09.030>. PubMed PMID: 38106594.
- Sene LB, Scarano WR, Zapparoli A, Gontijo JAR, Boer PA. Impact of gestational low-protein intake on embryonic kidney microRNA expression and in nephron progenitor cells of the male fetus. *PLoS One*. 2021;16(2):e0246289. doi: <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0246289>. PubMed PMID: 33544723.
- Attini R, Leone F, Montersino B, Fassio F, Minelli F, Colla L, et al. Pregnancy, proteinuria, plant based supplemented diets and focal segmental glomerulosclerosis: a report on three cases and critical appraisal of the literature. *Nutrients*. 2017;9(7):770. doi: <http://doi.org/10.3390/nu9070770>. PubMed PMID: 28753930.
- Attini R, Leone F, Chatrenet A, Longhitano E, Casula V, Tomasi Cont A, et al. Plant-based diets improve maternal-fetal outcomes in CKD pregnancies. *Nutrients*. 2022;14(19):4203. doi: <http://doi.org/10.3390/nu14194203>. PubMed PMID: 36235855.
- 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;26(8):2011–22. doi: <http://doi.org/10.1681/ASN.2014050459>. PubMed PMID: 25766536.
- Tita AT, Szychowski JM, Boggess K, Dugoff L, Sibai B, Lawrence K, et al. Treatment for mild chronic hypertension during pregnancy. *N Engl J Med*. 2022;386(19):1781–92. doi: <http://doi.org/10.1056/NEJMoa2201295>. PubMed PMID: 35363951.
- Sutton ALM, Harper L, Tita ATN. Hypertensive disorders in pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2018;45(2):333–47. doi: <http://doi.org/10.1016/j.ogc.2018.01.012>. PubMed PMID: 29747734.
- 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. doi: <http://doi.org/10.1007/s40620-018-0509-z>. PubMed PMID: 30027380.
- Dvořák J, Koucký M, Jančová E, Mysliveček M, Tesař V, Pařízek A. chronic kidney disease and pregnancy outcomes. *Sci Rep*. 2021;11(1):21299. doi: <http://doi.org/10.1038/s41598-021-00670-3>. PubMed PMID: 34716386.
- Castro I, Easterling TR, Bansal N, Jefferson JA. Nephrotic syndrome in pregnancy poses risks with both maternal and

- fetal complications. *Kidney Int.* 2017;91(6):1464–72. doi: <http://doi.org/10.1016/j.kint.2016.12.019>. PubMed PMID: 28233609.
27. Magee LA, Nicolaides KH, von Dadelszen PV. Preeclampsia. *N Engl J Med.* 2022;386(19):1817–32. doi: <http://doi.org/10.1056/NEJMr2109523>. PubMed PMID: 35544388.
 28. Wiles K, Chappell LC, Lightstone L, Bramham K. Updates in diagnosis and management of preeclampsia in women with CKD. *CJASN.* 2020;15(9):1371–80. doi: <http://doi.org/10.2215/CJN.15121219>. PubMed PMID: 32241779.
 29. Barrett PM, McCarthy FP, Evans M, Kublickas M, Perry IJ, Stenvinkel P, et al. Hypertensive disorders of pregnancy and the risk of chronic kidney disease: a Swedish registry-based cohort study. *PLoS Med.* 2020;17(8):e1003255. doi: <http://doi.org/10.1371/journal.pmed.1003255>. PubMed PMID: 32797043.
 30. Haseler E, Melhem N, Sinha MD. Renal disease in pregnancy: fetal, neonatal, and long-term outcomes. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2019;57:60–76. doi: <http://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2019.01.018>. PubMed PMID: 30930143.
 31. 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;31(11):1915–34. doi: <http://doi.org/10.1093/ndt/gfv395>. PubMed PMID: 26614270.