



FACULDADE DE MEDICINA  
UNIVERSIDADE D  
**COIMBRA**

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

Cláudia Santos Henriques

**Aconselhamento e Seguimento da Gravidez na Doença Renal Crónica em  
Hemodiálise**

ARTIGO DE REVISÃO  
ÁREA CIENTÍFICA DE FISIOPATOLOGIA

Trabalho realizado sob a orientação de:

DOUTORA ANA LUÍSA FIALHO AMARAL AREIA

PROFESSORA DOUTORA ANABELA MOTA PINTO

MARÇO/2023



FACULDADE DE MEDICINA  
UNIVERSIDADE DE  
COIMBRA

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

**Aconselhamento e Seguimento da Gravidez na Doença Renal Crónica em  
Hemodiálise**

CLÁUDIA SANTOS HENRIQUES<sup>1</sup>

DOUTORA ANA LUÍSA FIALHO AMARAL AREIA<sup>2</sup>

PROFESSORA DOUTORA ANABELA MOTA PINTO<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal  
claudiahenriques.99@gmail.com

<sup>2</sup>Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal ana.areia@uc.pt

<sup>3</sup>Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal apinto@uc.pt

MARÇO/2023

## Índice

<b>Lista de Abreviaturas.....</b>	<b>2</b>
<b>Índice de tabelas .....</b>	<b>4</b>
<b>RESUMO.....</b>	<b>5</b>
<b>PALAVRAS-CHAVE.....</b>	<b>6</b>
<b>ABSTRACT.....</b>	<b>7</b>
<b>KEYWORDS .....</b>	<b>8</b>
<b>INTRODUÇÃO.....</b>	<b>9</b>
<b>MATERIAIS E MÉTODOS.....</b>	<b>10</b>
<b>DISCUSSÃO .....</b>	<b>11</b>
1. Doença renal crónica: classificação/estadiamento.....	11
2. Adaptações hemodinâmicas e renais na gravidez normal.....	12
3. Doença renal crónica e gravidez.....	13
3.1. Infertilidade .....	14
4. Princípios da hemodiálise.....	15
5. Aconselhamento pré-concepcional .....	16
5.1. Objetivos.....	16
5.2. Comunicação do risco .....	16
5.3. Intervenções .....	20
6. Gravidez: diagnóstico.....	26
7. Seguimento da gravidez.....	27
7.1. Esquemas hemodialíticos.....	27
7.2. Solução de diálise .....	28
7.3. Avaliação do peso e volume.....	29
7.4. Monitorização fetal intradialítica .....	30
7.5. Cuidados especiais na hemodiálise .....	31
7.6. Gestão de complicações .....	32
7.7. Vigilância clínica e ecográfica .....	39
7.8. Rastreios .....	40
7.9. Parto.....	41
<b>CONCLUSÃO .....</b>	<b>42</b>
<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....</b>	<b>44</b>

## Lista de Abreviaturas

1,25(OH)<sub>2</sub>D – Calcitriol

25(OH)D – Calcifediol

AAS – Ácido acetilsalicílico

ANZDATA – *Australia and New Zealand Dialysis and Transplant Registry*

ARA – Antagonista dos recetores da angiotensina

BIA – Bioimpedância elétrica

BPN – Baixo peso ao nascimento

BUN – *Blood urea nitrogen* (azoto ureico)

cfDNA – *Cell-free DNA* (DNA não celular)

CHIPS – *Control of Hypertension in Pregnancy*

CKD-EPI – *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*

CTG – Cardiotocografia

CVC – Cateter venoso central

DC – Débito cardíaco

DM – Diabetes mellitus

DP – Diálise peritoneal

DRC – Doença renal crónica

DRCT – Doença renal crónica terminal

ECW – *Extracellular water* (água extracelular)

PIGF – *Placental like growth factor* (fator de crescimento placentário)

FAV – Fístula arteriovenosa

FCF – Frequência cardíaca fetal

FF – Fração fetal

FFM – *Fat free mass* (massa magra livre)

FRR – função renal residual

FSH – Hormona folículo-estimulante

β-hCG – Subunidade β da gonadotrofina coriónica humana

fβ-hCG – Fração livre da subunidade β da gonadotrofina coriónica humana

hCG – Gonadotrofina coriónica humana

HD – Hemodiálise

HPTs – Hiperparatiroidismo secundário

HTA – Hipertensão arterial

ICI – Insuficiência cérvico-ístmica

IECA – Inibidores da enzima de conversão de angiotensina  
IG – Idade gestacional  
KDIGO – *Kidney Disease: Improving Global Outcomes*  
LA – Líquido amniótico  
LES – Lupus eritematoso sistémico  
LH – Hormona luteinizante  
MDRD – *Cockcroft-Gault, Modification of Diet in Renal Disease*  
MFIU – Morte fetal intrauterina  
PA – Pressão arterial  
PAD – Pressão arterial diastólica  
PAPP-A – Proteína A plasmática associada à gestação  
PE – Pré-eclâmpsia  
PIG – Pequeno para a idade gestacional  
PMA – Procriação medicamente assistida  
PPT – Parto pré-termo  
PTH – Hormona paratiroideia  
RCF – Restrição do crescimento fetal  
RPM – Rotura prematura de membranas  
RVP – Resistência vascular periférica  
SAF – Síndrome de anticorpos antifosfolípidos  
sFlt-1 – *Fms-like tirosinoquinase-1*  
SRAA – Sistema renina-angiotensina-aldosterona  
TBW – *Total body water* (água corporal total)  
TFG – Taxa de filtração glomerular  
TPNI – Teste pré-natal não invasivo  
TSFR – Terapêutica de substituição da função renal  
VEGF – Fator de crescimento do endotélio vascular

## **Índice de tabelas**

Tabela 1. Classificação da DRC segundo a TFG

Tabela 2. Prevalência das principais complicações maternas

Tabela 3. Prevalência das principais complicações fetais/neonatais

Tabela 4. Principais ajustes no dialisante

Tabela 5. Suplementos recomendados

## RESUMO

**Introdução:** Em mulheres com doença renal crônica terminal sob hemodiálise tem-se observado um aumento do número de gravidezes. Apesar da elevada prevalência de complicações materno-fetais, regista-se um aumento da taxa de nados-vivos. Por ser um paradigma em crescimento, com informação escassa e inconsistente, não existem recomendações robustas que orientem o aconselhamento pré-concepcional e a tomada de decisão na gravidez. Deste modo, os objetivos desta revisão são estudar os principais mecanismos fisiopatológicos da doença renal crônica responsáveis pelo desenvolvimento de complicações materno-fetais, bem como as modificações no regime hemodialítico que permitiram reduzir a prevalência destas e o aumento da taxa de nados-vivos, concluir acerca das possíveis complicações neonatais e a longo prazo, estabelecer um plano de abordagem destas doentes na fase pré-concepcional e durante a gravidez.

**Materiais e métodos:** Pesquisa de termos-chave com recurso à base de dados *PubMed*. Aplicados filtros temporais-últimos 9 anos (2014-2023) -e linguísticos-inglês, português e espanhol. No final foram selecionados 60 artigos, de acordo com os critérios de inclusão (mulheres com doença renal crônica, encontrando-se ou não sob terapêutica de substituição da função renal; artigos com relevância científica e/ou histórica). Adicionalmente foram consultadas *guidelines* relevantes para o tema.

**Discussão:** As adaptações hemodinâmicas e renais fisiológicas da gravidez estão comprometidas na mulher com doença renal crônica terminal sob hemodiálise, o que contribui para o desenvolvimento de complicações maternas, sendo a mais frequente a pré-eclâmpsia, e complicações fetais, como polidrâmnios, restrição do crescimento fetal, baixo peso ao nascimento e prematuridade. O aumento do tempo e frequência de hemodiálise permite uma remoção gradual de volume, com estabilização da perfusão fetoplacentária, e manutenção de valores normais interdialíticos de ureia, minimizando o risco de complicações decorrentes da exposição fetal a elevadas concentrações de toxinas urémicas.

Estudos indicam que grávidas sem função renal residual devem realizar hemodiálise noturna (>36 horas/semana). Por comparação, em grávidas com função renal preservada, a dose de hemodiálise deve ser ajustada de acordo com as concentrações pré-dialíticas de azoto ureico/ureia, descrevendo-se melhores desfechos

fetais com simultânea diminuição da prevalência de complicações materno-fetais para doses superiores de hemodiálise.

**Conclusão:** O sucesso da gravidez sob hemodiálise relaciona-se com um planeamento pré-concepcional e seguimento por uma equipa multidisciplinar diferenciada em obstetrícia, nefrologia e neonatologia, e do início de intensificação hemodialítica no período pré-concepcional e durante a gravidez. Apesar dos dados mencionados apontarem existir correlação entre as medidas referidas e o sucesso da gravidez, não existe ainda consenso clínico e evidência robusta para orientar a abordagem destas doentes, dado apenas ser possível tecer conclusões de base observacional e não experimental.

Conclui-se que são necessários mais estudos que evidenciem o papel de fatores que possam influenciar o desfecho da gravidez sob hemodiálise, tal como a relação entre regimes hemodialíticos intensivos com malformações fetais, insuficiência cérvico-ístmica e agravamento da função renal materna, para que seja possível a criação de evidência mais sustentada.

#### **PALAVRAS-CHAVE**

Gravidez, Diálise Renal, Insuficiência Renal Crónica, Complicações na Gravidez, Fisiopatologia.

## **ABSTRACT**

**Introduction:** It has been observed an increase in pregnancy rates in end-stage renal disease hemodialyzed women. Although the prevalence of maternal-fetal complications remains high, there is an increase in live-birth rates. This is a paradigm in growth, and therefore with scarce and inconsistent information, having no robust recommendation that could guide pre-conception counseling and decision-making in these pregnancies. The aim of this review is to study the main chronic kidney disease physiopathological mechanisms responsible for the development of maternal-fetal complications, as well as the hemodialysis regimens modifications that allowed a decreased prevalence of these and higher live-birth rates, conclude about possible neonatal and long-term complications; and establish an approach guide for these women in the pre-conceptual period and during the pregnancy.

**Materials and methods:** Research keywords using the database Pubmed. Applied temporal filters-last 9 years (2014-2023) -and linguistic ones-English, Portuguese, and Spanish. In the end, 60 articles were selected, according to inclusion criteria (end-stage renal disease women, whether on renal replacement therapy or not; articles with scientific/historical relevance). Additionally, relevant guidelines for the theme were consulted.

**Discussion:** Pregnancy's physiological hemodynamic and renal adaptations are compromised in end-stage renal disease women on hemodialysis, which contributes to the development of maternal complications, preeclampsia the most frequent, and fetal complications like polyhydramnios, fetal growth restriction, low birth weight, and prematurity. More frequent and longer hemodialysis allows for gradual volume depletion, with stabler fetoplacental perfusion and maintenance of normal interdialytic urea levels, minimizing complications due to fetal exposure to high urea concentrations.

Studies indicate that pregnant women without residual renal function should be on nocturnal hemodialysis regimens (>36 hours/week). By comparison, in pregnant women with preserved renal function, the dialysis dose should be tailored by pre-dialysis blood urea nitrogen/urea concentrations, being reported better fetal outcomes, and simultaneously decrease in the prevalence of maternal-fetal complications with higher hemodialysis doses.

**Conclusion:** The success of the pregnancy on hemodialysis relates to pre-conceptual planning and pregnancy follow-up by a differential multidisciplinary team in obstetrics, nephrology, and neonatology and starting of intensive hemodialysis in the pre-conceptual period and during pregnancy. Despite the data reported suggesting a correlation between the referred measures and pregnancy success, there is a lack of clinical consensus and robust evidence to guide the approach of these patients, as the conclusions drawn are based solely on observations and not on experimental findings.

Hence, further research is warranted to investigate the influence of factors that can affect the outcomes of these pregnancies, like the relationship between intensified hemodialysis regimens and fetal malformations, cervical insufficiency, and maternal renal function decrease, to enable the development of stronger evidence-based practices.

#### **KEYWORDS**

Pregnancy, Renal Dialysis, Renal Insufficiency Chronic, Pregnancy Complications, Physiopathology.

## INTRODUÇÃO

Desde o primeiro relato de uma gestação sob hemodiálise (HD) bem sucedida em 1971,<sup>(1,2)</sup> que se assiste a um crescente número de grávidas com doença renal crónica terminal (DRCT) sob HD, para o qual contribuiu o aumento da idade materna<sup>(3)</sup> e da incidência da doença renal crónica (DRC) em mulheres em idade fértil,<sup>(3-5)</sup> contrariando o conhecimento prévio que contraindicava a gravidez numa doente sob terapêutica de substituição da função renal (TSFR).

Este crescimento é acompanhado pelo aumento das taxas de nados-vivos e prolongamento da idade gestacional (IG), para o qual contribuiu a prescrição de regimes hemodialíticos intensivos,<sup>(5-7)</sup> utilização de eritropoietina para tratamento da anemia<sup>(6-10)</sup> e aumento da experiência clínica no seguimento destas gravidezes,<sup>(3)</sup> permitindo não só aumentar a segurança das doentes em prosseguir com a gravidez, mas também a confiança da equipa médica em lidar<sup>(11)</sup> e aconselhar a gravidez nestes casos.<sup>(6,8,12)</sup>

Ainda assim, esta continua a ser considerada uma gravidez de alto risco pela associação a complicações materno-fetais, denotando a necessidade de um seguimento multidisciplinar por equipas diferenciadas na área da obstetrícia, nefrologia e neonatologia.<sup>(3,6,13-15)</sup> O acompanhamento desde o período pré-concepcional é fundamental, dependendo o sucesso da gravidez da estabilização da função renal, intensificação hemodialítica e controlo de comorbilidades na altura da conceção.<sup>(3)</sup>

Dada a heterogeneidade clínica e o facto de se tratar de uma população vulnerável, estudos randomizados colocam sempre questões éticas, pelo que as recomendações atuais de seguimento da gravidez em doentes hemodialisadas apresentam níveis de evidência baixo a moderados, estando essencialmente limitadas a estudos observacionais.<sup>(16)</sup>

Perante o exposto, proponho-me a apresentar uma revisão narrativa sobre o tema. Os objetivos são estudar os mecanismos fisiopatológicos da DRC na gravidez responsáveis pelo desenvolvimento de complicações materno-fetais, reunir as recomendações mais recentes sobre o aconselhamento pré-concepcional e seguimento da grávida em HD, identificar as possíveis complicações maternas, fetais, neonatais e a longo prazo, e concluir acerca do melhor regime hemodialítico na abordagem destas doentes.

## MATERIAIS E MÉTODOS

Foi realizada uma pesquisa bibliográfica na base de dados *PubMed*, entre outubro de 2022 a janeiro de 2023, utilizando para o efeito os termos MeSH “*pregnancy*”, “*renal dialysis*”, “*renal insufficiency chronic*”, “*pregnancy complications*”, “*physiopathology*” e operadores booleanos “AND” e “OR”. A pesquisa foi restringida a um período de 9 anos, de janeiro de 2014 a janeiro de 2023, e a três idiomas, português, espanhol e inglês.

Os critérios de inclusão foram os seguintes: artigos que abordassem especificamente mulheres com DRC, encontrando-se ou não sob TSFR; artigos com relevância científica/histórica para o tema. Critérios de exclusão: artigos indisponíveis na íntegra; artigos que apenas incluíssem como objeto de estudo grávidas em HD por outras causas que não a DRC; artigos cujos objetivos e conclusões não atingiam níveis de relevância suficiente para serem incluídos.

Dos 120 artigos identificados, 60 foram excluídos por não irem de encontro aos objetivos do trabalho ou por se encontrarem em duplicado, resultando num total de 60 artigos incluídos.

Pela relevância para o tema em revisão, foram consultadas: *KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease*, *Clinical practice guideline on pregnancy and renal disease*, Dados do Gabinete de Registo da Sociedade Portuguesa de Nefrologia apresentados no Encontro Renal de 17-19 de novembro de 2022, *KDOQI Clinical Practice Guideline for Hemodialysis Adequacy: 2015 update*, *Renal Association Clinical Practice Guideline on Haemodialysis*, e ainda o estudo *Prevalence, outcomes, and cost of chronic kidney disease in a contemporary population of 2.4 million patients from 11 countries: The CaReMe CKD study*.

## DISCUSSÃO

### 1. Doença renal crónica: classificação/estadiamento

A DRC é um problema de saúde pública global, de incidência crescente, responsável pelo aumento do risco de mortalidade cardiovascular e morte prematura, que, segundo o estudo CaReMe publicado em 2022, afeta cerca de 11,1% da população portuguesa.<sup>(17)</sup>

Segundo a KDIGO, a DRC é definida pela presença de uma taxa de filtração glomerular (TFG)  $<60$  ml/min/1.73cm<sup>2</sup>, durante  $\geq 3$  meses, e/ou evidência de anomalias estruturais (histológicas ou imagiológicas) e/ou a nível urinário (albuminúria  $\geq 30$  mg/24 horas, alterações do sedimento urinário, eletrolíticas ou outras secundárias a distúrbios tubulares) e/ou antecedentes de transplante renal.<sup>(18)</sup>

A KDIGO recomenda que a DRC seja classificada de acordo com a causa, albuminúria e TFG, calculada através das fórmulas *Cockcroft-Gault*, *Modification of Diet in Renal Disease* (MDRD) e *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration* (CKD-EPI).<sup>(18)</sup>

Tabela 1. Classificação da DRC segundo a TFG

Classificação		TFG
G1	Normal ou aumentada	$\geq 90$ ml/min/1,73cm <sup>2</sup>
G2	Ligeiramente diminuída	60-89 ml/min/1,73cm <sup>2</sup>
G3a	Ligeira a moderadamente diminuída	45-59 ml/min/1,73cm <sup>2</sup>
G3b	Moderada a gravemente diminuída	30-44 ml/min/1,73cm <sup>2</sup>
G4	Gravemente diminuída	15-29 ml/min/1,73cm <sup>2</sup>
G5	Insuficiência renal	$<15$ ml/min/1,73cm <sup>2</sup>

G: grau; TFG: taxa de filtração glomerular. (Adaptado de: *KDIGO Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of CKD, 2012*)<sup>(18)</sup>

A prevalência da DRC G5 ou DRCT é cerca de 8% na população portuguesa com DRC.<sup>(17)</sup> O tratamento poderá ser conservador, ou mais frequentemente com recurso a TSFR. Dado o difícil acesso à transplantação de órgão, as duas TSFR comumente

utilizadas são: diálise peritoneal (DP) e a HD, encontrando-se em 2021 cerca de 1218,1 por milhão de habitantes a realizar HD em Portugal.<sup>(19)</sup>

Ainda que não se conheça a incidência de gravidez em mulheres sob HD em Portugal, a nível mundial estima-se que ocorra em 1-7% destas,<sup>(11,20)</sup> sendo expectável que nos próximos anos seja uma realidade cada vez mais frequente. Esta tendência é demonstrada por *Lavie et al.*,<sup>(21)</sup> que entre 2005 e 2015, observaram um crescimento de 0,47 para 5,76 gravidezes por cada 100.000 nascimentos, respectivamente ( $p < 0,001$ ), na população americana. De igual modo, *Piccoli et al.*,<sup>(5)</sup> numa série de casos de vários países, entre 2000-2008 reportaram 90 gravidezes e entre 2000-2014 um total de 574 gravidezes. Mais recentemente, entre 2010-2020, *Baouche et al.*,<sup>(22)</sup> identificaram cerca de 2754 gravidezes.

## **2. Adaptações hemodinâmicas e renais na gravidez normal**

No decurso de uma gravidez normal é expectável que ocorra hiperativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), que por aumentar a reabsorção renal de água e sódio, é o principal responsável pelo aumento do volume plasmático materno<sup>(23)</sup> e consequentemente do retorno venoso e da pré-carga cardíaca.

A nível endotelial, o aumento da síntese de hormonas vasodilatadoras como a progesterona,<sup>(23)</sup> relaxina e óxido nítrico, em conjunto com alteração da sensibilidade endotelial a mediadores vasoconstritores do SRAA, são responsáveis pela vasodilatação fisiológica característica da gravidez e consequente diminuição da resistência vascular periférica (RVP), e da pós-carga cardíaca.<sup>(6)</sup>

Como resultado, na 1ª metade da gravidez ocorre aumento do débito cardíaco (DC) à custa do volume sistólico, o qual aumenta secundariamente à pré-carga e à diminuição da pós-carga. Ao mesmo tempo, e pela diminuição mais acentuada da RVP, ocorre diminuição da pressão arterial (PA) média, a qual atinge valores mínimos entre as 18-24 semanas, retornando gradualmente para valores basais até ao termo da gravidez.<sup>(6)</sup>

Simultaneamente, a nível renal, devido à vasodilatação da arteríola renal aferente, aumento do DC e relaxamento do mesângio verifica-se um aumento do fluxo sanguíneo renal, e consequente hiperfiltração glomerular.<sup>(12)</sup> Esta adaptação traduz-se analiticamente por uma diminuição das concentrações séricas de creatinina,<sup>(3,6)</sup> e aumento de até 50% da TFG,<sup>(12,23,24)</sup> alterações que podem mascarar o agravamento da função renal durante a gravidez,<sup>(3)</sup> e invalidam as fórmulas MDRD e CKD-EPI como instrumentos de monitorização da função renal.<sup>(24)</sup> Para este efeito é utilizado o

doseamento da creatinina sérica<sup>(12,24)</sup> e a avaliação da *clearance* de creatinina na urina das 24 horas, também sujeita a erros pela colheita incompleta de urina estagnada no sistema excretor.<sup>(12)</sup>

A proteinúria é também uma adaptação normal da gravidez, secundária ao aumento da permeabilidade da membrana basal glomerular, hiperfiltração glomerular<sup>(12,13)</sup> e disfunção na reabsorção e secreção tubular de proteínas,<sup>(12)</sup> sendo considerados valores normais  $\leq 300$  mg na urina das 24 horas.<sup>(6,12,13)</sup>

Anatomicamente ocorre alargamento de 1-1,5 cm do diâmetro bipolar renal e aumento de 30% do volume renal,<sup>(13,23)</sup> secundário à dilatação dos cálices renais, pélvis renal e ureteres, consequência do aumento da pressão intra-abdominal<sup>(23,25)</sup> e do ambiente gestativo da gravidez.<sup>(23)</sup>

### **3. Doença renal crónica e gravidez**

Desde estádios iniciais da sua evolução que a DRC compromete as adaptações fisiológicas renais próprias da gravidez,<sup>(25)</sup> aumentando o risco de complicações materno-fetais.<sup>(3)</sup> Estas são devidas tanto a níveis elevados de toxinas urémicas, decorrentes da diminuição da *clearance* renal, como à presença de HTA que impede a criação de uma circulação de alto débito e baixa resistência, com consequente diminuição da distribuição de fluxo sanguíneo à circulação uteroplacentária, aumentando o risco de complicações decorrentes de hipoperfusão fetoplacentária.<sup>(12)</sup>

Também a gestação pode potenciar a evolução da DRC,<sup>(25,26)</sup> sobretudo pelo stress glomerular induzido pela hiperfiltração que aumenta significativamente o risco de agravamento da função renal residual (FRR).<sup>(23)</sup> Mais de metade das mulheres com DRC G4/5 apresentam uma perda de 25% da função renal no pós-parto, com necessidade de antecipação do início de diálise em 1 em cada 3 mulheres,<sup>(12)</sup> sendo o risco aumentado em casos de mau controlo da PA,<sup>(3,13,23)</sup> proteinúria e infeções do trato urinário.<sup>(3,13)</sup>

Pelo aumento da excreção proteica, a gravidez numa mulher com DRC pode agravar a proteinúria de base com valores da faixa nefrótica ( $>3$  gr/urina das 24h), que quando cursa com hipoalbuminémia e edema, predispõe a grávida a infeções e aumento do risco de eventos trombóticos, amplificando o estado pró-trombótico da gravidez.<sup>(12,26)</sup>

### 3.1. Infertilidade

A prevalência da infertilidade é proporcionalmente crescente com o declínio da TFG.<sup>(8,12,26-28)</sup>

Na DRCT os fatores de infertilidade mais comuns são os ovulatórios centrais - por diminuição da depuração renal de ureia<sup>(27-29)</sup> e prolactina<sup>(12,14,16,28,29)</sup> ocorre inibição da função hipotalâmica, com conseqüente diminuição da concentração plasmática da hormona luteinizante (LH) e da hormona folículo-estimulante (FSH), responsáveis por estimularem a produção ovárica de estrogénio e progesterona.<sup>(12,14,16)</sup> As baixas concentrações de estrogénio durante todo o ciclo, por mecanismo de *feedback* negativo, provocam um aumento constitutivo das concentrações de LH, não ocorrendo o pico de concentração a meio do ciclo responsável pela ovulação,<sup>(12,14,16,28)</sup> o que explica o facto da maioria dos ciclos serem anovulatórios, mesmo na presença de ciclos menstruais regulares.<sup>(7,28,29)</sup>

A regra é estas mulheres serem amenorreicas, especialmente mulheres sob HD, encontrando-se 70% destas em oligo/amenorreia.<sup>(14)</sup> Esporadicamente, mesmo quando a ovulação ocorre, a implantação fica impossibilitada pela atrofia endometrial, conseqüência da baixa concentração de progesterona e estrogénio.<sup>(7,14,28,30)</sup>

Dado tratar-se de uma situação com etiologia multifatorial, a anemia associada à DRC é apontada como uma das possíveis causas,<sup>(11)</sup> tal como a disfunção sexual, reportada por cerca de 84% das doentes hemodialisadas.<sup>(14,28)</sup> São vários os fatores que comprometem a função sexual nestes casos, tais como a diminuição da libido secundária a efeitos adversos medicamentosos<sup>(28)</sup>; fadiga decorrente da anemia, urémia não corrigida e doença vascular<sup>(12)</sup>; imagem corporal negativa<sup>(3)</sup> pela presença de fístulas ou cateteres<sup>(7,28)</sup>; ou perturbações psiquiátricas como a depressão.<sup>(7,13,16,28)</sup> Também a dispareunia, frequentemente referida por estas doentes e secundária à lubrificação vaginal insuficiente por baixos níveis estrogénicos, compromete a função sexual.<sup>(3,16,20)</sup>

A etiologia da doença renal compromete também a fertilidade, tal como observado na hipertensão arterial (HTA), diabetes mellitus (DM), obesidade e síndrome de anticorpos antifosfolípidos (SAF),<sup>(12)</sup> assim como a terapêutica farmacológica atual ou previamente instituída, a título de exemplo, a ciclofosfamida prescrita no tratamento da nefrite lúpica, reduz a reserva ovárica, com efeito cumulativo com a dose e duração do tratamento,<sup>(3,12,16)</sup> potenciando o efeito da DRC na diminuição da reserva ovárica.<sup>(31)</sup>

#### 4. Princípios da hemodiálise

A HD tem como princípio substituir a função renal de excreção de metabolitos tóxicos e manutenção do equilíbrio hidroeletrólítico e ácido-base.

Esta técnica consiste na passagem do sangue do doente por um circuito extracorporeal para um dialisador, onde o sangue flui através de uma membrana semipermeável, na qual, através de forças de convecção (ultrafiltração), produzidas por diferenças da pressão hidrostática transmembranar, é mantida a volémia e a passagem passiva de alguns solutos através dos poros da membrana. A maioria dos metabolitos tóxicos são removidos através de difusão passiva, induzida pelo gradiente de concentrações de solutos entre o sangue e a solução de diálise, também denominada de dialisante.<sup>(32)</sup>

A eficácia da HD depende de vários fatores: débito de bomba (Qb), prescrição do dialisante (concentração e velocidade-Qd), dose de HD (frequência e duração das sessões) e características da membrana (espessura, tamanho dos poros e área). Esta pode ser avaliada através do doseamento sérico de ureia<sup>(33)</sup> ou de azoto ureico (BUN), que na gravidez regulam a dose de HD,<sup>(1,33)</sup> ou através de métodos mais precisos como o Kt/V, que tem em conta não só a quantidade de ureia eliminada, mas também o excesso hídrico removido.<sup>(34)</sup> Contudo, este último, por não estar validado na gravidez, não deve ser utilizado.<sup>(24,33)</sup>

Numa grávida com DRC, para além das indicações formais para início de HD,<sup>(14)</sup> a necessidade de TSFR impõe-se quando exista uma *clearance* de creatinina  $\leq 20$  ml/min<sup>(7)</sup> e/ou concentrações de ureia  $>17-20$  mmol/L,<sup>(7,16,24)</sup> desde que os riscos de indução de um parto pré-termo (PPT), ultrapassem os riscos de manter uma gravidez sob HD.<sup>(14,24,33)</sup> Para esta decisão deve ser tido em conta a evolução da função renal durante a gravidez, os valores tensionais, a presença de sintomas urémicos e o balanço hídrico.<sup>(32)</sup>

Existem diversos esquemas hemodialíticos, de acordo com a duração e a frequência das sessões. O regime dito convencional consiste na realização de 3 sessões/semana, com duração de 4 horas cada, num total de 12 horas semanais. Os esquemas hemodialíticos descritos como intensivos referem-se a programas de HD com um mínimo de 5 sessões semanais, com duração  $<3$ h (diária, de curta duração), 3-5h (diária *standard*) ou  $>5$ h (noturna, de longa duração).<sup>(34,35)</sup>

## **5. Aconselhamento pré-concepcional**

### **5.1. Objetivos**

O aconselhamento pré-concepcional nesta população é condicionado por se basear em práticas obstétricas locais e em estudos observacionais retrospectivos, muitas vezes com avaliação de dados de apenas um centro de um só país, dificultando a extrapolação dos resultados para diferentes realidades populacionais.<sup>(8)</sup>

Apesar das limitações supramencionadas, recomenda-se a realização de uma consulta pré-concepcional, na qual a mulher deve ser esclarecida quanto aos riscos inerentes a uma gravidez sob HD.<sup>(16,33)</sup> Após a decisão, o aconselhamento passa por identificar o período temporal onde exista maior probabilidade de concepção e subsequente sucesso da gravidez, com alteração do regime hemodialítico, das terapêuticas crônicas e otimização das comorbilidades.<sup>(33)</sup>

### **5.2. Comunicação do risco**

#### **5.2.1. Complicações maternas e fetais**

Para o desenvolvimento de complicações materno-fetais, concorre não apenas o desequilíbrio hidroeletrólítico e metabólico típico da DRCT, mas também as comorbilidades, a etiologia da doença renal e a ausência de FRR. Um dos principais modificadores para a diminuição destas complicações é a dose de HD prescrita.

Nas tabelas 2 e 3, são descritas as principais complicações materno-fetais dos estudos analisados, que discriminassem a dose de HD prescrita, de modo a correlacionar a prevalência de complicações com a dose de HD.

Tabela 2. Prevalência das principais complicações maternas

	Dose HD (variação/ média±DP)	PE	ICI	CS	MM
<b>Revisão sistemática</b>					
<b>Baouche et al.<sup>(22)</sup> 2010-2020</b> n=2754 (2551 HD+203 DP)	14-43 h/sem; 2-6 sessões/sem	11,9%	2,3%	9-100%	0%
<b>Estudos comparativos</b>					
<b>Hladunewich et al.<sup>(15)</sup></b> C: n=22 em HD (2000-2013) Ctrl: n=70 em HD (1990-2011)	C: 43±6 h/sem; 6-7sessões/sem Ctrl: 17±5 h/sem	C:4,5%	C:18,2%	C:9%	NR
<b>Ibarra-Hernandez et al.<sup>(4)</sup> 2013-2017</b> C: n=20 em HD Ctrl: n=48 saudáveis	14,1±3,3 h/sem	25% vs 4,2%; p=0,020	NR	80% vs 68,8%; p=0,393	0%
<b>Estudos observacionais</b>					
<b>Hirano et al.<sup>(1)</sup> 2012-2016</b> n=15	26,3±5 h/sem; 5,6±0,5 sessões/sem	NR	21%	71,4%	0%
<b>Fiedler et al.<sup>(9)</sup> 2001-2016</b> n=13	24 h/sem	7,7%	NR	100%	NR
<b>Normand et al.<sup>(36)</sup> 1985-2015</b> n=100	20,5±3,9 h/sem	18,8%	NR	62,9%	NR
<b>Suarez et al.<sup>(25)</sup> 2003-2012</b> n=14	5-6 sessões/sem NR horas	NR	NR	64,3%	NR

HD: hemodiálise; PE: pré-eclâmpsia; ICI: insuficiência cervico-ístmica; CS: cesariana; MM: morte materna; n: amostra; DP: diálise peritoneal; C: casos; Ctrl: controles; NR: não reportado.

Tabela 3. Prevalência das principais complicações fetais/neonatais

	<b>Polidrâmnios</b>	<b>BPN</b>	<b>RCF</b>	<b>PPT</b>	<b>AE</b>	<b>MFIU</b>	<b>MN</b>
<b>Revisão sistemática</b>							
<b>Baouche et al.<sup>(22)</sup> 2010-2020</b> n=2754 (2551 HD+203 DP)	17,7%	NR	6,5%	82,8%	16,9%	8,3%	7,6%
<b>Estudos comparativos</b>							
<b>Hladunewich et al.<sup>(15)</sup></b> C: n=22 em HD (2000-2013) Ctrl: n=70 em HD (1990-2011)	C: 4,5%	50% vs 67,7%	C: 13,6%	C: 53%	4,5% vs 27,14%	4,5% vs 4,3%	4,5% vs 7,1%
<b>Ibarra-Hernandez et al.<sup>(4)</sup> 2013-2017</b> C: n=20 em HD Ctrl: n=48 saudáveis	NR	64,7% vs 12,2%; p=0,000	6,3% vs 0%; p=0,000	72,2% vs 14,6%; p=0,000	9,5% vs 0%; p=0,087	4,8% vs 2%; p=0,513	NR
<b>Estudos observacionais</b>							
<b>Hirano et al.<sup>(1)</sup> 2012-2016</b> n=15	0%	78,6%	28,6%	64,3%	21,05%	0	0
<b>Fiedler et al.<sup>(9)</sup> 2001-2016</b> n=13	31%	90,9%	23%	100%	15,38%	NR	18%
<b>Normand et al.<sup>(36)</sup> 1985-2015</b> n=100	42,2%	44,6%	44,6%	76,9%	6%	6%	8%
<b>Suarez et al.<sup>(25)</sup> 2003-2012</b> n=14	35,7%	78,6%	21,4%	71,4%	NR	NR	NR

BPN: baixo peso ao nascimento; RCF: restrição do crescimento fetal; PPT: parto pré-termo; AE: aborto espontâneo; MFIU: morte fetal intrauterina; MN: morte neonatal; n: amostra; HD: hemodiálise; DP: diálise peritoneal; NR: não reportado; C: casos; Ctrl: controles.

Relativamente às complicações maternas destacam-se pela prevalência a pré-eclâmpsia (PE) e a necessidade de cesariana (Tabela 2).

A PE tem maior expressão em grávidas hemodialisadas, comparativamente a mulheres sem patologia renal,<sup>(4)</sup> verificando-se, contudo, uma menor prevalência de PE em regimes hemodialíticos intensivos noturnos, >36 horas/semana,<sup>(15)</sup> (Tabela 2) que por melhorarem a função endotelial, aumentam o sucesso da placentação.<sup>(5,37)</sup>

Esta tendência é também observada no valor percentual de cesarianas, sendo notável a elevada prevalência em regimes com menor número de horas (Tabela 2), embora seja necessária a confirmação desta conclusão por estudos comparativos entre o tipo de parto e a dose de HD.

Ainda que não estejam representadas mortes maternas (Tabela 2), esta população apresenta um risco 22 vezes superior de morbidade grave e/ou mortalidade materna (OR=22,2; 95%IC 16,7-29,4), comparativamente a grávidas sem patologia renal.<sup>(38)</sup>

A ICI é a complicação materna mais prevalente em grávidas sob HD noturna,<sup>(15)</sup> superior à de grávidas em regimes com menor número de horas/sessões (Tabela 2). Até à data não existe uma explicação plausível que associe o risco de ICI à HD noturna,<sup>(2,8,15,16,28)</sup> sendo necessários estudos que comprovem esta relação bem como o mecanismo para o seu desenvolvimento.

Como complicações fetais destacam-se: polidrâmnios, baixo peso ao nascimento (BPN), restrição do crescimento fetal (RCF) e prematuridade, ainda que a prevalência seja diminuída em regimes de HD noturna.<sup>(15)</sup> É notável a prevalência de complicações associadas a deficiente perfusão uteroplacentária, nomeadamente RCF e morte fetal intrauterina (MFIU) (Tabela 3), que pelo compromisso vascular inerente à DCRT, nestes estudos se revela superior à da população em geral. Etiologias associadas a vasculopatia sistémica como a HTA, DM ou lupus eritematoso sistémico (LES), não parecem aumentar o risco de complicações vasculares, tais como a PE, RCF e MFIU, não existindo deste modo subgrupos etiológicos com risco acrescido para o seu desenvolvimento na grávida hemodialisada.<sup>(21)</sup>

Relativamente à prevalência de aborto espontâneo e morte neonatal, a HD noturna tem também um papel na sua diminuição.<sup>(15)</sup>

No geral, a variabilidade da prevalência de complicações verificada entre estudos é explicada pelos programas hemodialíticos divergentes, mas também pela heterogeneidade clínica entre grávidas e realidades diferentes, com acesso a terapêuticas diferentes. A FRR poderá também influenciar estes resultados, pela sua associação a melhores desfechos fetais.<sup>(39)</sup> Relativamente à PE, para além destes, a variação poderá dever-se há inexistência de uma definição consensual de PE para esta população.<sup>(28)</sup>

### **5.2.2. Complicações neonatais e infantis**

Uma revisão sistemática com meta-análise concluiu que em gestações sob HD não se verificava o aumento do risco de anomalias congénitas,<sup>(5)</sup> tal como observado num estudo observacional<sup>(1)</sup> com duração de 5 anos e num comparativo<sup>(40)</sup> durante 12 anos, os quais não registaram casos de anomalias. Contudo, num estudo retrospectivo de 2022, 5,2% dos recém-nascidos apresentaram algum tipo de anomalia congénita

(prevalência superior à estimada para a população geral).<sup>(21)</sup> Deste modo não é consensual se a gravidez sob HD aumenta o risco de anomalias congénitas, sendo necessários mais estudos que clarifiquem esta relação.

A prematuridade e o BPN, frequentes na população em estudo, predispõem estes recém-nascidos a infeções e défices neurológicos,<sup>(41)</sup> assim como a diurese osmótica na vida intrauterina aumenta o risco de desidratação no período neonatal.<sup>(37)</sup>

Relativamente às complicações futuras que possam surgir num indivíduo nascido de uma gestação sob HD, destaca-se o aumento do risco cardiovascular e de desenvolvimento de DRC, visto que a maturação renal é frequentemente interrompida por complicações obstétricas que impõem a necessidade de um PPT, mantendo o feto, durante toda a vida, um número reduzido de nefrónios.<sup>(41,42)</sup>

### **5.3. Intervenções**

#### **5.3.1. Hemodiálise**

À luz da evidência atual é aconselhável que a conceção ocorra nos primeiros anos de HD ou, se possível, antes do seu início, dado verificar-se durante estes períodos preservação da função renal, que facilita a *clearance* de toxinas urémicas, e conseqüente regulação do eixo hipotálamo-hipófise-ovário, explicando o sucesso da conceção e as maiores taxas de nados-vivos.<sup>(28)</sup>

De facto, a probabilidade de conceção em mulheres sob HD há menos de 1 ano é superior há de doentes sob HD há 1-3 anos, as quais apresentam 21% menor probabilidade de engravidar (HR=0,79; 95%IC 0,67-0,92; p<0,001). Já doentes sob HD há mais de 3 anos apresentam uma probabilidade de conceção 33% inferior (HR=0,67; 95%IC 0,56-0,80; p<0,001).<sup>(29)</sup> Relativamente às complicações maternas, onde se incluem os distúrbios hipertensivos da gravidez, insuficiência cérvico-ístmica (ICI), placenta prévia total e PPT, apesar de sem significado estatístico, a prevalência é percentualmente menor em grávidas sob HD há menos de 10 anos, comparativamente com doentes hemodialisadas há 10 ou mais anos.<sup>(1)</sup>

A mesma relação é verificada em mulheres com DRCT antes de iniciarem HD, comparativamente com mulheres que engravidam durante, com taxas de nados-vivos reportadas no *Australian and New Zealand Dialysis and Transplant Registry* (ANZDATA) de 91% e 63%, respectivamente (p=0,03).<sup>(6-8,20,28,36,39,43)</sup>

Do mesmo modo, a intensificação hemodialítica pré-concepcional é recomendada<sup>(12)</sup> por permitir o aumento da *clearance* de prolactina<sup>(28)</sup> e ureia,<sup>(1,5)</sup> com restauração dos

ciclos ovulatórios e menstruais,<sup>(3,7)</sup> tendo sido observado num grupo de mulheres sob HD noturna uma taxa de conceção de 15,6%, a maior registada até à data.<sup>(7,8,16,28)</sup> *Hoffman et al.*<sup>(44)</sup> ressaltam ainda o papel da intensificação hemodialítica na obtenção de melhores desfechos fetais, justificando as menores taxas de sobrevivência perinatal e elevadas de prematuridade, por nenhuma das grávidas no seu estudo ter iniciado HD intensiva no período pré-concepcional.

Caso a conceção não ocorra apesar de intensificação hemodialítica, podem ser exploradas outras opções reprodutivas, tais como a gestação de substituição, adoção ou técnicas de procriação medicamente assistida (PMA).<sup>(12,14)</sup> Contudo, destas técnicas geralmente resultam gravidezes multigestacionais, que aumentam o risco da gravidez,<sup>(8,41,45)</sup> embora existam relatos com desfechos materno-fetais favoráveis.<sup>(11)</sup>

### 5.3.2. Transplante renal

As *Clinical practice guideline on pregnancy and renal disease* recomendam que seja discutido com mulheres sob HD crónica, a possibilidade de transplante renal previamente à conceção.<sup>(24)</sup>

Esta recomendação prende-se com o facto de haver uma probabilidade 10 vezes superior de conceção em mulheres transplantadas comparativamente a doentes sob HD,<sup>(14,41)</sup> o que é explicado pela normalização do eixo hipotálamo-hipófise-ovário<sup>(8,27,28)</sup> e melhoria da libido após o transplante.<sup>(7,20,28)</sup> Tal como observado por *Saliem et al.*,<sup>(46)</sup> existe também 59% menor probabilidade de MFIU (OR=0,41; 95%IC 0,17-0,96; p=0,04), 55% menor probabilidade de RCF (OR=0,45; 95%IC 0,23-0,85; p=0,01) e 77% menor de descolamento da placenta (OR=0,23; 95%IC 0,08-0,70; p<0,01). A diminuição da prevalência destas complicações poderá estar relacionada com o controlo da PA que ocorre após o transplante.<sup>(46)</sup>

Ainda assim, após transplantação renal, mantém-se uma probabilidade 10 vezes inferior de conceção,<sup>(47)</sup> e, mesmo após sucesso nesta fase, estas gestações não são desprovidas de riscos pela possibilidade de perda do enxerto renal,<sup>(3,12)</sup> e probabilidade 7 vezes superior de PPT (OR=7; 95%IC 5,7-8,6), 6 vezes superior de mortalidade e/ou morbilidade materna (OR=6; 95%IC 4,2-8,5) e 2 vezes superior de necessidade de cesariana (OR=2,4; 95%IC 1,9-2,9), comparativamente com doentes não transplantadas.<sup>(38)</sup> Esta última, é justificada por *Yuksel et al.*,<sup>(48)</sup> num estudo onde a necessidade de cesariana às 36 semanas se impôs pelo risco de comprometimento da função renal provocado pelo aumento da pressão fetal sobre o rim em posição ectópica.

Ainda assim, não ocorreram complicações neonatais, apresentando todos os recém-nascidos um score APGAR adequado.

No caso de decisão pelo transplante renal, é aconselhado protelar a tentativa de concepção um a dois anos após a transplantação,<sup>(5,8,12,16,20,24,27,46)</sup> dado o menor risco de rejeição após este período<sup>(12)</sup> e de modo a ocorrer estabilização da função renal,<sup>(5,16,27,46,48)</sup> normalização dos valores tensionais,<sup>(20,46)</sup> e início de fármacos imunossupressores seguros.<sup>(8,16,20,27,46)</sup>

Todavia, dado os longos tempos de espera por um transplante compatível, a idade materna é um fator a ponderar numa mulher que se aproxime do fim da sua idade reprodutiva, dado que um período superior a um ano poderá diminuir consideravelmente a probabilidade de concepção.<sup>(7)</sup>

### 5.3.3. Diálise peritoneal

A prática atual é de conversão de DP para HD, caso seja perspectivada uma gravidez ou após confirmação desta, tendo em conta a decisão da grávida e a experiência da equipa médica.<sup>(3,14,24,29)</sup>

Esta recomendação baseia-se nas menores taxas de concepção verificadas em mulheres sob DP, estando reportada uma prevalência de 1,06 gravidezes por cada 1000 mulheres em DP, comparativamente com 2,54 gravidezes em mulheres sob HD,<sup>(13,16,27-29)</sup> bem como uma probabilidade 53% inferior de engravidarem (HR 0,47; 95%IC 0,41-0,55;  $p < 0,001$ ), comparativamente com mulheres hemodialisadas.<sup>(29)</sup> O mecanismo fisiopatológico associado à infertilidade na DP, para além do impacto da disfunção renal no eixo hipotálamo-hipófise-ovário,<sup>(16)</sup> poderá ser secundário à presença de líquido peritoneal, o qual induz metaplasia e fibrose dos ovários e trompas, formando uma barreira mecânica à passagem do óvulo para o útero.<sup>(14,16)</sup>

A maior prevalência de complicações em gestações sob DP permite também a recomendação de conversão. *Piccoli et al.*<sup>(5)</sup> verificaram que nestas gestações existe maior prevalência de recém-nascidos pequenos para a idade gestacional (PIG) (66,7% vs 31%,  $p = 0,015$ ), sendo, contudo, a prevalência de PPT não estatisticamente significativa (76,9% vs 83,9%,  $p = 0,233$ ), comparativamente a gestações sob HD. Dentro das complicações inerentes à DP destacam-se as infecciosas como a peritonite<sup>(13)</sup> associada a rotura prematura de membranas (RPM)<sup>(28,29)</sup> e corioamnionite,<sup>(29)</sup> com conseqüente aumento do risco de aborto,<sup>(28)</sup> e complicações relacionadas com a

colocação do cateter de diálise, estando descrito risco acrescido de descolamento da placenta.<sup>(28)</sup>

#### 5.4. Terapêuticas

A substituição de fármacos teratogénicos por alternativas seguras deve ser uma decisão individualizada, com participação ativa da doente, devendo esta ser informada do possível prejuízo de desestabilização da doença renal.<sup>(12)</sup>

Em mulheres sob imunossupressão crónica, fármacos como os derivados do micofenolato de mofetil quando continuados durante o 1º trimestre estão associados a aumento do risco de aborto<sup>(49)</sup> e malformações congénitas,<sup>(3,8,12,27)</sup> estando por esse motivo contraindicados, tal como a ciclofosfamida, metotrexato e inibidores m-Tor.<sup>(3)</sup> Alguns autores sugerem a substituição destes agentes três meses antes da concepção para fármacos seguros na gravidez,<sup>(3,8,50)</sup> tais como a azatioprina, corticoides, hidroxicloroquina e inibidores da calcineurina,<sup>(3,6,8,12,50,51)</sup> apesar de também estes não serem desprovidos de risco.<sup>(8,12)</sup>

Sendo a HTA a complicação mais comum da DRC,<sup>(3)</sup> é expectável o uso de fármacos anti-hipertensores nestas doentes. Estão contraindicados os diuréticos tiazídicos,<sup>(12)</sup> os inibidores da enzima de conversão de angiotensina (IECA) e os antagonistas dos recetores da angiotensina (ARA)<sup>(3,7,8,12,13,16,20,28,52)</sup> pela associação a efeitos teratogénicos.<sup>(3,7,8,12,20,52)</sup> Estes devem ser substituídos no período pré-concepcional por anti-hipertensores considerados seguros, tais como o labetalol,  $\alpha$ -metildopa e nifedipina.<sup>(3,6,7,12,13,16,52)</sup>

Excepcionalmente, em mulheres com proteinúria<sup>(3,8,12)</sup> e/ou patologia cardíaca<sup>(16)</sup> e sob IECAs ou ARAs, é recomendada a continuação destes até à concepção dado o impacto no prognóstico pela ação cardio<sup>(16)</sup> e nefroprotetora.<sup>(3,8,12)</sup>

Relativamente à nefropatia diabética, a terapêutica intensiva com IECAs antes da concepção correlaciona-se com melhor controlo da proteinúria durante a gestação, aumento da IG e peso ao nascimento. Contudo, quando se opta por esta abordagem é necessário um claro esclarecimento da doente acerca do risco de engravidar sob estes fármacos,<sup>(8)</sup> sendo recomendado pelas *guidelines* a realização de testes de gravidez mensais e suspensão do IECA/ARA após o diagnóstico, de modo a minimizar o risco de exposição fetal.<sup>(24)</sup>

Em doentes sob programas hemodialíticos convencionais, o uso de quelantes do fósforo é frequente; quelantes não à base de cálcio<sup>(8,14,24)</sup> estão contraindicados na

gravidez, devendo ser descontinuados no período pré-concepcional,<sup>(8,24,27)</sup> tal como as estatinas.<sup>(7,8,16,28)</sup>

Sobretudo em mulheres sob regimes hemodialíticos intensivos, em que as taxas de concepção são superiores às expectáveis por normalização dos eixos hormonais, existe risco de ocorrência de uma gravidez não planeada,<sup>(24,28,53)</sup> tal como observado por *Fiedler et al.*,<sup>(9)</sup> num estudo em que 100% das gravidezes (n=11) não foram planeadas, estando apenas 10% da amostra sob um método contraceptivo.

Apesar de não existirem recomendações contraceptivas específicas para mulheres hemodialisadas,<sup>(7,16,24)</sup> o uso de progestativos é considerado seguro. Estes incluem os dispositivos intrauterinos, contraceptivos orais progestativos<sup>(14,24)</sup> e implantes subcutâneos,<sup>(24)</sup> devendo ser evitado o uso de progestativos injetáveis como o acetato de medroxiprogesterona por diminuírem a densidade óssea.<sup>(14)</sup> Os estroprogestativos não estão indicados pelo aumento do risco cardiovascular, que nesta população já se encontra muito alto.<sup>(14,16,24)</sup>

## 5.5. Comorbilidades

### Diabetes Mellitus

A DM é a principal causa de DRC a nível mundial, e por isso, frequentemente observada em doentes hemodialisadas.<sup>(3)</sup>

*Hoffman et al.*<sup>(44)</sup> num estudo dirigido a grávidas hemodialisadas, constataram que no grupo de doentes com nefropatia diabética ou lúpica havia maior prevalência de morbilidade neonatal (*score* APGAR <5 no 5º minuto, hemorragia intraventricular grau 3 ou 4, enterocolite necrotizante, sépsis, MFIU ou neonatal), comparativamente com doentes com nefropatia de etiologia não diabética/lúpica (100% vs 29%, p=0,028).

Nesta população, é também descrita maior prevalência de polidrâmnios<sup>(54)</sup> e de distúrbios hipertensivos da gravidez,<sup>(3,6,24)</sup> verificando-se um risco 6 vezes superior de PPT em grávidas diabéticas com DRC não terminal, comparativamente a grávidas com DRC de etiologia não diabética (OR=6; 95%IC 3,1-11,4).<sup>(38)</sup>

Dado que o controlo dos níveis de HbA1c no período pré-concepcional permitem diminuir a taxa de abortos espontâneos<sup>(24)</sup> e de malformações congénitas,<sup>(16,24)</sup> é recomendado a manutenção de níveis inferiores a 6,5% no período pré-concepcional e na gravidez.<sup>(16)</sup>

## HTA crónica

A HTA crónica define-se pela presença de uma PA sistólica  $\geq 140$  mmHg e/ou PA diastólica (PAD)  $\geq 90$  mmHg, preexistente à gravidez ou documentada pela primeira vez antes da 20<sup>a</sup> semana e que persiste para além das seis semanas após o parto.

O controlo inadequado da PA durante a gravidez, mesmo na ausência de doença renal, aumenta o risco de PE,<sup>(3,6)</sup> descolamento da placenta,<sup>(23)</sup> RCF e PPT.<sup>(6,23)</sup> Estas complicações estão também descritas em grávidas com DRCT, independentemente da etiologia, evidenciando-se o risco que a HTA pode acrescentar, no que já é uma gravidez de alto risco, sendo fundamental o controlo dos valores tensionais no período pré-concepcional e na gravidez.<sup>(6-8)</sup>

Apesar de não existir evidência robusta do valor alvo ideal da PA no período pré-concepcional e durante a gestação,<sup>(1,12)</sup> o recomendado pelas *guidelines* é manter os valores tensionais em mulheres com DRC  $< 140/90$  mmHg e  $\leq 135/85$  mmHg, respectivamente,<sup>(24)</sup> com recurso a fármacos,<sup>(23,24)</sup> prática de exercício regular e ajustes na dieta.<sup>(23)</sup> Existe ainda a possibilidade de aumento da ultrafiltração dialítica como opção complementar em grávidas hemodialisadas.<sup>(6-8,16)</sup>

A proposta de um controlo rigoroso da PAD ( $< 85$  mmHg) é baseada nos resultados do estudo *Control of Hypertension in Pregnancy* (CHIPS), que permitiu reduzir o risco de hipertensão materna grave ( $> 160/110$  mmHg), contudo, este estudo não incluiu grávidas com patologia renal,<sup>(3,6,8,12)</sup> faltando evidência que demonstre quais os valores tensionais ideais a atingir durante a gravidez em mulheres hemodialisadas.<sup>(14)</sup>

## Doenças auto-imunes e genéticas

O LES afeta tipicamente mulheres em idade fértil,<sup>(3,8)</sup> sendo responsável por aumentar durante a gravidez o risco de PE,<sup>(8)</sup> RCF, aborto espontâneo e MFIU.<sup>(8,51)</sup>

De modo a minimizar o risco de complicações na gravidez e de exacerbação da doença, é recomendado a indução da remissão pelo menos seis meses antes da conceção através de imunossupressores seguros na gravidez.<sup>(3,8,16,50,51)</sup> Esta é também uma prática comum em outras patologias renais frequentes em mulheres em idade reprodutiva, tal como a glomeruloesclerose segmentar e focal, doença de lesões mínimas e nefropatia IgA.<sup>(3,6,8)</sup>

No caso de doenças genéticas, como a doença poliquística renal autossómica dominante e a síndrome de Alport, deve ser oferecido aconselhamento genético e PMA pelo risco de transmissão da doença à descendência.<sup>(3,12,16)</sup>

## 6. Gravidez: diagnóstico

O diagnóstico de gravidez em mulheres sob HD é complexo, sendo necessário um alto índice de suspeição visto que é habitual haver amenorreia,<sup>(14,28)</sup> náuseas, vômitos,<sup>(11,37)</sup> distensão e dores abdominais.<sup>(11)</sup> Contudo, perante uma mulher em idade fértil, a presença de anemia refratária ao uso de eritropoietina, episódios de hipotensão ou vômitos sem causa identificada devem aumentar a suspeita de gravidez.<sup>(9)</sup>

Por estas razões é típico um atraso do diagnóstico, com estudos a reportarem um atraso médio de 16,5 semanas,<sup>(52)</sup> o que poderá ter importantes repercussões no feto, por atraso na descontinuação de fármacos teratogénicos<sup>(28)</sup> e da intensificação hemodialítica.<sup>(44)</sup>

A gonadotrofina coriônica humana (hCG) é produzida constitucionalmente pela hipófise anterior em mulheres saudáveis não grávidas<sup>(31,47)</sup> e pelo sinciciotrofoblasto em caso de gravidez.<sup>(31)</sup> Esta é excretada por via renal,<sup>(9,47)</sup> sendo o diagnóstico por deteção urinária da subunidade  $\beta$  da hCG ( $\beta$ -hCG) não recomendado, uma vez que muitas das doentes hemodialisadas não apresentam diurese residual<sup>(12,31)</sup> ou quando a apresentam, o volume de urina não é suficiente, ocorrendo resultados falsos-negativos.<sup>(16)</sup>

Pelo compromisso da função renal, é expectável que os níveis séricos de hCG estejam aumentados nestas mulheres, mesmo na ausência de gravidez,<sup>(12,13,16,20,31,47,52)</sup> havendo opiniões dispersas quanto à utilidade do doseamento sérico de hCG para o diagnóstico de gravidez, com autores a desencorajarem o seu uso<sup>(16,20,52)</sup> dado o elevado número de testes falsos-positivos.<sup>(7,31)</sup> Outros autores sugerem que o diagnóstico de gravidez nesta população deve basear-se no aumento rápido da concentração de hCG em curto espaço de tempo,<sup>(14)</sup> auxiliado pela ecografia pélvica, o *gold standard* para confirmação da gravidez, assim que a IG o permitir.<sup>(13,14,16,20,52)</sup>

*Haninger-Vacariu et al.*<sup>(31)</sup> numa tentativa de definir um valor *cut-off* de hCG, para o qual, valores inferiores pudessem excluir o diagnóstico de gravidez, dosearam a concentração desta hormona em 71 mulheres (duas grávidas), subdividindo as restantes 69 em dois grupos: inférteis e potencialmente férteis, através da colheita de uma história clínica, doseamento de FSH, LH e hormona antimulleriana.

No geral, sem a distinção do *status* de fertilidade, quando usado um *cut-off* de 5 mIU/ml, o teste apresentava uma sensibilidade de 100% e especificidade de 86%. A especificidade do teste era otimizada em 98% quando analisadas isoladamente mulheres potencialmente férteis, indicando que nestes casos concentrações inferiores a 5 mIU/ml podem excluir com segurança uma gravidez.<sup>(31)</sup>

Contudo, na análise conjunta com mulheres inférteis e utilizando um *cut-off* de 14 mIU/ml, a especificidade obtida foi de apenas 93%, indicando este autor que nestes casos deverá ser utilizado um *cut-off* de 25 mIU/ml, dado nenhuma destas mulheres ter obtido concentrações de hCG superiores. Porém, este tal como outros estudos apresenta importantes limitações quanto ao tamanho da amostra, não se excluindo a presença de falsos-positivos numa amostra maior.<sup>(14,31)</sup>

## **7. Seguimento da gravidez**

### **7.1. Esquemas hemodialíticos**

Durante a sessão de HD, a remoção de ureia ocorre sobretudo no início, sendo que no final da sessão é atingida homeostasia das concentrações de ureia nos dois compartimentos do dialisador, sendo mínima a difusão passiva nessa altura.<sup>(35)</sup>

Regimes convencionais, em que o período interdialítico é superior ao de regimes intensivos, admitem grande acumulação de toxinas urémicas. Assim, de modo a normalizar os níveis de ureia no período interdialítico é recomendado aumentar o número de sessões semanais, o que diminui o período de acumulação de ureia,<sup>(35)</sup> provando-se benéfico nestas gestações dado existir uma correlação positiva entre as concentrações de ureia com complicações<sup>(3,6,7,28,43)</sup> e morte fetal.<sup>(3,7,43,46)</sup>

Relativamente ao controlo da volémia, regimes convencionais de HD apenas permitem uma eliminação <200 L/semana de volume hídrico, sendo que um rim em condições normais elimina cerca de 1000 L/semana. Deste modo, o aumento do número de horas e sessões de HD permite uma maior remoção de volume hídrico e conseqüentemente melhor controlo hemodinâmico, com estabilização da PA, que muitas vezes permite a suspensão de anti-hipertensores e diminuição do ganho ponderal interdialítico. Por sua vez, a ausência de hipervolémia evita a necessidade de aplicação de taxas de ultrafiltração maiores,<sup>(35)</sup> que poderiam provocar episódios de hipotensão intradialítica (<120/70 mmHg) e comprometer a circulação uteroplacentária e o bem-estar fetal.<sup>(3,7,13,14,16,52)</sup>

*Hladunewich et al.*<sup>(15)</sup> num estudo comparativo, e analisando os regimes hemodialíticos isoladamente de mulheres com DRCT (numa tentativa de evitar a influência da FRR nos resultados da gravidez), verificaram que no grupo de grávidas sob HD noturna (>36 horas/semana, 6-7sessões/semana) ocorreu um prolongamento da IG e aumento do peso ao nascimento, refletindo-se numa taxa de nados-vivos de 85% comparativamente a mulheres sob esquemas hemodialíticos entre 21-36

horas/semana, que apresentaram uma taxa de nados-vivos de 75%, e mulheres sob esquemas  $\leq 20$  h/semana, com 48% nados-vivos. Deste modo, em grávidas sem FRR é recomendado realização de um esquema hemodialítico noturno, de preferência  $>36$  horas/semana.<sup>(7,14,15)</sup>

No caso de mulheres com FRR, por maior facilidade em manter o equilíbrio hidroeletrólítico, o ajuste do número de horas e sessões deve ser individualizado, sendo recomendado pela maioria dos autores a obtenção de concentrações de BUN  $<50$  mg/dl no período pré-dialítico.<sup>(20,27,28,33,52,55)</sup> Já as *Clinical practice guideline on pregnancy and renal disease* recomendam que sejam atingidas a meio da semana concentrações  $<35$  mg/dl de BUN (ureia  $<12,5$  mmol/l).<sup>(24)</sup> Nestas doentes existe também benefício da HD intensiva, tal como evidenciado por *Piccoli et al.*<sup>(5)</sup> numa revisão sistemática com meta-análise, onde não sendo possível analisar individualmente mulheres sem FRR, pela não discriminação da dose hemodialítica, comprovaram existir uma relação contínua entre o número de horas de HD na diminuição da prevalência de PPT ( $r^2=0,22$ ;  $p=0,044$ ) e de recém-nascidos PIG ( $r^2=0,54$ ;  $p=0,003$ ), com este último também a correlacionar-se com o aumento do número de sessões ( $r^2=0,84$ ;  $p=0,015$ ).

É importante denotar que estudos em doentes não grávidas sugerem que a diminuição da função renal pode ser acelerada por regimes hemodialíticos intensivos crónicos.<sup>(35)</sup> Pela literatura existente não é possível afirmar que tal ocorra na gravidez, dado que a mulher apenas permanece em HD intensiva durante o período gestacional, regressando no pós-parto a HD convencional, e por não existirem estudos que avaliem a função renal destas mulheres no pós-parto.

## 7.2. Solução de diálise

Em situações normais, a composição do dialisante deve ser ajustada individualmente, de forma a permitir a excreção de produtos em excesso na DRCT, como a ureia, potássio e fósforo, e simultaneamente a reposição de solutos em défice, como o cálcio e bicarbonato.<sup>(32)</sup>

Contudo, na HD intensiva, pelo aumento da *clearance* existe risco acrescido de hipocalcemia e paradoxalmente risco de hipocaliémia, alcalose metabólica e hipofosfatemia, sendo recomendado aumentar a concentração do dialisante em potássio, cálcio, fósforo<sup>(20)</sup> e diminuição da concentração de bicarbonato,<sup>(13,20)</sup> tal como representado na tabela 4. A composição do dialisante deve contudo ser orientada

individualmente, consoante os níveis séricos,<sup>(27)</sup> que, na gravidez, devem ser doseados semanalmente.<sup>(20)</sup>

Tabela 4. Principais ajustes no dialisante

Potássio	3 mEq/L <sup>(7,13,14,16,20,28,37)</sup>
Fósforo	adicionar fosfato de sódio <sup>(28,32,37)</sup>
Cálcio	1,5 mmol/L <sup>(7,13,16,27,28,56)</sup>
Bicarbonato	25 mEq/L <sup>(13,20,37,52)</sup>

### 7.3. Avaliação do peso e volume

A taxa de ultrafiltração deve ser ajustada de modo que no final de cada sessão seja atingido o peso seco, isto é, o peso resultante da remoção de volume extracelular em excesso, acumulado no período interdialítico, que permite à doente permanecer hemodinamicamente estável e euvolémica, sem sinais e sintomas de hipotensão ou de excesso de volume.<sup>(32)</sup>

Para a determinação do peso seco existem vários métodos, tais como: doseamento do peptídeo natriurético tipo B, medição do diâmetro da veia cava inferior, métodos eletrofisiológicos como a bioimpedância elétrica (BIA), ou na maioria dos casos, através da avaliação clínica do estado de hidratação.<sup>(32)</sup>

Na gravidez, a determinação do peso seco é complexa, dado ser um valor que varia ao longo do tempo, sendo influenciado pela retenção hídrica secundária à DRCT e pelo aumento de volume decorrente do crescimento fetal,<sup>(52,57)</sup> devendo ser antecipado o aumento do peso seco, de acordo com os ganhos ponderais expectáveis numa gravidez, que no 1º T espera-se ser cerca de 1-1,5 kg,<sup>(20,27)</sup> e a partir do 2º trimestre 0,3-0,5 kg/semana.<sup>(13,14,16,27,28)</sup>

Os métodos de avaliação clínica frequentemente sub ou sobrestimam o peso seco, exemplo disso é a presença frequente de câibras na gravidez,<sup>(33)</sup> levando à aplicação de taxas de ultrafiltração desadequadas, sendo, portanto, preferíveis métodos de avaliação objetivos. Para este efeito, a BIA pode ser uma alternativa, com um papel na antecipação do diagnóstico de PE e polidrâmnios, apesar do uso limitado em grávidas hemodialisadas para avaliação do peso seco. Este método avalia não apenas o volume de água corporal total (TBW) mas também o estado nutricional, através da passagem de uma corrente elétrica, inócua para o feto, que avalia a quantidade de água, gordura

e massa muscular, através da oposição que estes constituintes oferecem à passagem da corrente.<sup>(57)</sup>

*Hashimoto et al.*<sup>(57)</sup> compararam o uso desta técnica na avaliação do volume hídrico entre 1 grávida hemodialisada e 52 grávidas saudáveis. O aumento gradual do volume de água extracelular (ECW), intracelular e total foi semelhante ao longo da gravidez nos 2 grupos, assim como o rácio TBW/FFM (massa magra livre), com o grupo hemodialisado a obter valores idênticos ao de grávidas saudáveis após a sessão hemodialítica. Sendo o edema um sinal de hipervolemia, por aplicação de taxas de ultrafiltração insuficientes, a sua deteção precoce por BIA através de um rácio ECW/TBW aumentado, permitiu neste estudo ajustar a taxa de ultrafiltração no grupo hemodialisado, de modo que este rácio fosse semelhante ao das grávidas saudáveis, reconfigurando assim o peso seco.

#### **7.4. Monitorização fetal intradialítica**

Durante a HD a remoção de elevado volume hídrico provoca frequentemente hipotensão intradialítica, com conseqüente diminuição da perfusão uteroplacentária e sofrimento fetal por hipoxia, sendo necessário, por esta razão, a monitorização fetal através de cardiotocografia (CTG) durante a HD.

Contudo, em programas hemodialíticos intensivos as variações da PA são mínimas, podendo deste modo a monitorização fetal durante a HD ser dispensada.

Esta hipótese foi investigada num estudo caso-controlo (casos: registos CTG durante HD; controlos: registos CTG fora da sessão hemodialítica), que concluiu não haver diferença estatisticamente significativa quanto ao número de desacelerações tardias da frequência cardíaca fetal (FCF) durante a HD, que poderiam indicar hipoxia fetal por diminuição do fluxo uteroplacentário, comparativamente aos registos efetuados fora da sessão dialítica (0,022 vs 0,026,  $p=0,2$ ).<sup>(55)</sup>

Com significância estatística foi também observado maior número de desacelerações prolongadas durante a HD (0,01 vs 0,007;  $p=0,02$ ), o que poderia indicar contratilidade uterina excessiva durante esta, contudo, este achado é clinicamente irrelevante dado que a presença de contrações foi estatisticamente superior fora do período dialítico (0,28 vs 0,47;  $p<0,001$ ).<sup>(55)</sup>

Contudo, dada a pequena amostra e homogeneidade clínica das grávidas incluídas no estudo (mulheres com DM e/ou HTA, sem PE), é importante denotar que estes resultados podem não representar a generalidade das grávidas hemodialisadas, sendo

necessários mais estudos com maior amostra e com outras patologias para generalização destas conclusões.<sup>(55)</sup>

### **7.5. Cuidados especiais na hemodiálise**

Quanto aos componentes do circuito de HD é recomendada a utilização de membranas biocompatíveis,<sup>(13,20,37)</sup> dado provocarem uma resposta inflamatória menos exuberante durante o contacto do sangue com a superfície membranar,<sup>(58)</sup> e conseqüentemente menor risco trombótico. Outra vantagem é o facto destas apresentarem permeabilidade mais seletiva a determinados solutos, permitindo assim uma remoção mais eficiente destes. Deve ser também dada preferência a membranas com menor área de superfície, uma vez que permitem remoção de volume hídrico de modo gradual, minimizando a ocorrência de flutuações significativas da PA.<sup>(20,55)</sup>

No que diz respeito à programação da sessão de HD é recomendado a prescrição de um débito de bomba reduzido,<sup>(13)</sup> <300 ml/min,<sup>(34)</sup> de modo a aumentar o tempo de exposição do sangue com a membrana e evitar episódios hipotensivos.

Relativamente ao acesso vascular, apesar de não existirem recomendações que indiquem o tipo de acesso a priorizar na gravidez, a sua escolha deve ter em conta as preferências da doente e experiência da equipa médica.<sup>(59)</sup>

Na maioria dos casos opta-se pela construção de uma fístula arteriovenosa (FAV) dado conseguir providenciar maior débito de bomba e menor número de complicações comparativamente com o cateter venoso central (CVC).<sup>(36)</sup> A FAV não é, contudo, desprovida de complicações. Na gravidez, pelas alterações hemodinâmicas, remodelação vascular e estado pró-trombótico, destacam-se os aneurismas da parede da fístula e a trombose do acesso. Em regimes hemodialíticos intensivos existe risco acrescido de complicações traumáticas relacionadas com a canulação repetitiva, tais como a estenose vascular, que por diminuir o débito de bomba poderá comprometer a eficácia da HD.<sup>(59)</sup>

Existem casos em que por questões estéticas, dor associada à canulação e invasividade da construção da FAV, as doentes optam pela colocação de um CVC,<sup>(49)</sup> por vezes utilizado como resgate, tal como observado por *Jesudason et al.*<sup>(59)</sup> num estudo observacional (n=23) no qual, das 7 mulheres que construíram uma FAV durante a gestação e a usaram, em 4 foi necessário a colocação de um CVC temporário por problemas na maturação da fístula.

Dentro das complicações associadas ao CVC destacam-se a trombose, exposição a radiação para confirmação do seu posicionamento, estenose e infeções do acesso, esta última ocorrida em 1 caso entre 14 mulheres no estudo de *Jesudason et al.*<sup>(59)</sup> e nenhum descrito por *Mehandru et al.*<sup>(49)</sup> (n=3).

Quanto à possibilidade da FAV poder estar associada ao aumento da IG (33,5 vs 33 semanas; p=0,78) e do peso ao nascimento (1920 vs 1780 gr; p=0,53), não existe diferença estatisticamente significativa com a utilização de CVC.<sup>(59)</sup>

De modo a prevenir a coagulação do sangue no circuito de HD é aconselhado profilaxia com heparina não fracionada.<sup>(7,13,37)</sup>

## 7.6. Gestão de complicações

### Pré-eclâmpsia

A PE é definida pela presença de HTA após a 20<sup>a</sup> semana de gestação ou que surge nas primeiras 24 horas após o parto, em mulheres previamente normotensas, associado a um dos seguintes:

- proteinúria significativa ( $\geq 300$  mg/24h);
- disfunção de órgão-alvo (lesão renal aguda, alterações hepáticas, complicações neurológicas e/ou hematológicas);
- disfunção utero-placentária (RCF, anomalia na fluxometria *doppler* da artéria umbilical ou nado-morto).<sup>(12,13)</sup>

Em grávidas hemodialisadas estamos frequentemente a referir-nos a PE sobreposta pela presença de HTA previamente à gravidez, apesar da maioria dos estudos não fazerem esta distinção, por não haver uma definição consensual de PE nesta população.<sup>(16)</sup>

Entre os fatores de risco para o desenvolvimento de PE, na grávida hemodialisada, para além da nefropatia crónica, destacam-se a HTA crónica, PE prévia, SAF, idade materna avançada, DM e LES.

Contrariamente ao habitual, a suspeita deste diagnóstico não deve ser focada na identificação de proteinúria, dado ser uma alteração comum em doentes com DRC<sup>(8)</sup> e impossível de identificar em mulheres anúricas.<sup>(28)</sup> O agravamento da função renal<sup>(8)</sup> ou dos valores tensionais após a 20<sup>a</sup> semana poderiam indicar a presença desta complicação, principalmente em regimes intensivos em que se prevê um melhor controlo da PA,<sup>(8,28)</sup> porém, estas alterações podem também estar presentes perante a

deterioração da função renal por outra causa que não a PE ou em estados de sobrecarga hídrica, tornando o diagnóstico diferencial difícil.<sup>(8)</sup>

Deste modo, perante a suspeita de PE é recomendado uma avaliação diferenciada e articulada entre a nefrologia e o especialista de saúde materno-fetal, com integração da avaliação clínica, analítica e ecográfica,<sup>(8)</sup> sendo a presença concomitante de RCF e alteração da fluxometria *doppler* da artéria uterina e umbilical, sugestivas do diagnóstico.<sup>(3,8,14,28)</sup>

A forma solúvel da *fms-like* tirosinoquinase-1 (sFlt-1) é um antiangiogénico, produzido por monócitos, células endoteliais e placenta, que inibe o fator de crescimento do endotélio vascular (VEGF). Sendo a PE secundária à anormal invasão das artérias espiraladas pelo trofoblasto, são expectáveis níveis aumentados de sFlt-1<sup>(14,58)</sup> e diminuídos de fator de crescimento placentário (PIGF), um fator proangiogénico.<sup>(14)</sup>

O rácio sFlt-1/PIGF (utilizado para previsão do risco de PE em populações de baixo risco) não tem sensibilidade comprovada na grávida hemodialisada.<sup>(14,28)</sup> Isto deve-se ao facto da libertação de sFlt-1 estar aumentada em situações de inflamação por ativação do complemento, tal como ocorre em doentes hemodialisadas dado o estado pró-inflamatório crónico associado.<sup>(60)</sup> Também a heparina poderá contribuir para o aumento dos níveis de sFlt-1. *Lavainne et al.*<sup>(58)</sup> num estudo dirigido a doentes hemodialisados concluíram que a heparina é responsável pela libertação de sFlt-1 pelos monócitos e células endoteliais, contudo, por não ter incluído mulheres grávidas não é possível a generalização destas conclusões para esta população, embora estudos *in vitro* demonstrem haver libertação de sFlt-1 pelas células da placenta na presença de heparina.

Como tal, a elevação do rácio sFlt-1/PIGF pode ocorrer na ausência de PE, não sendo um marcador adequado para previsão do risco. Tal é observado por *Morisawa et al.*<sup>(61)</sup> num caso clínico, que apesar de ser verificado um aumento dos níveis de sFlt-1 após o diagnóstico de PE e diminuição após o parto, a quantificação do rácio durante a gestação não previu o diagnóstico de PE, dado não ter ocorrido um aumento sequencial deste, tal como dos níveis da forma solúvel da endoglina. Este último é um fator antiangiogénico comprovadamente aumentado na PE, que parece não ser influenciado pela administração de heparina, dado que ao contrário do sFlt-1, os seus níveis após a sessão hemodialítica não se elevavam. Perante estes dados, é sugerido que o mecanismo fisiopatológico de desenvolvimento de PE na população hemodialisada poderá ser diferente ao de mulheres não dialisadas.<sup>(61)</sup>

Ainda assim, esta continua a ser uma população com alto risco para o desenvolvimento de PE, sendo recomendado prevenção primária com ácido acetilsalicílico (AAS) desde a 12ª semana e até às 36 semanas.<sup>(28)</sup> Em grávidas com DRC não dependentes de HD, o AAS em doses entre 60-152 mg/dia, diminui em 25% o risco de desenvolvimento de PE, risco que pode ser ainda mais reduzido quando utilizadas doses de 150 mg.<sup>(12)</sup> Contudo, este efeito carece de confirmação em grávidas com DRCT sob HD.<sup>(28)</sup>

Os suplementos de cálcio oral não são aconselhados dado aumentarem o risco cardiovascular em mulheres com DRC e não haver evidência do seu benefício como profilaxia da PE, segundo as *Clinical practice guideline on pregnancy and renal disease*.<sup>(24)</sup>

O tratamento da PE deve contemplar fármacos anti-hipertensores e, consoante a IG e a gravidade, a interrupção da gravidez poderá estar indicada. A dose de sulfato de magnésio para profilaxia de convulsões na PE grave/eclâmpsia, deve ser diminuída em 50% e os níveis plasmáticos mantidos dentro do alvo terapêutico,<sup>(7,14)</sup> uma vez que o magnésio tem *clearance* renal e a sua acumulação provoca distúrbios hidroeletrólíticos (ex. hipercaliémia),<sup>(62)</sup> depressão respiratória e neurológica.<sup>(20)</sup>

A síndrome de HELLP é uma complicação grave da PE, com expressão significativa na população hemodialisada, devendo ser realizadas análises laboratoriais semanais a partir da 26ª semana, que incluam função hepática e hemograma.<sup>(7)</sup>

## **Polidrâmnios**

A distensão uterina provocada por líquido amniótico (LA) em excesso pode precipitar RPM e conseqüentemente PPT.<sup>(8,46)</sup> Enquanto níveis séricos de BUN >60 mg/dl estão diretamente associados a morte fetal,<sup>(3,7)</sup> níveis inferiores mas fora do intervalo de normalidade podem induzir no feto diurese osmótica e, conseqüentemente, aumentar a quantidade de LA.<sup>(6,20,28)</sup> Este mecanismo, tal como a sobrecarga hídrica por aplicação de taxas de ultrafiltração insuficientes explicam a maior prevalência de polidrâmnios em gravidezes sob HD.<sup>(6,28)</sup>

Na presença desta complicação existe indicação para aumento da taxa de ultrafiltração<sup>(6,14,28)</sup> e do número de horas e sessões de HD, de modo a possibilitar uma remoção mais eficiente de volume hídrico e ureia.<sup>(7,14,20,28,54)</sup>

Contudo, é de notar que a presença de polidrâmnios pode ter outras causas, justificando o seu estudo, sugerindo ainda alguns autores que esta complicação não é

mais que o resultado de uma perfusão placentária adequada, dado que a hipoperfusão geralmente resulta em oligoâmnios, por diminuição da vascularização renal fetal.<sup>(63)</sup>

### **Insuficiência cérvico-ístmica**

A presença de ICI deve ser regularmente pesquisada por ecografia transvaginal, através da medição do comprimento cervical, de modo a rastrear o risco de PPT.<sup>(7,8,14,28)</sup> Apesar da experiência limitada do uso de *cerclage* do colo do útero nesta população, esta poderá ser uma opção viável.<sup>(28,42,57)</sup>

### **Anemia**

Na gestação ocorre duplicação da produção de eritropoietina, sendo o aumento do volume plasmático proporcionalmente superior ao incremento de volume de eritrócitos, causando consequentemente um efeito de hemodiluição, com diminuição do hematócrito e da concentração de hemoglobina. Esta adaptação está impedida na grávida com DRCT, dado haver diminuição da produção renal de eritropoietina<sup>(3)</sup> e resistência à sua ação, induzida pelo estado pró-inflamatório crônico da DRCT,<sup>(63)</sup> que em doentes sob HD é ainda mais acentuado pelo contacto frequente do sangue com elementos do circuito de HD.<sup>(58)</sup>

Pelo aumento da demanda de ferro para o crescimento fetal, as gravidezes são frequentemente complicadas por anemia ferropénica. Esta exigência agrava a anemia ferropénica associada à DRCT, secundária tanto a défices nutricionais como ao aumento de hepcidina, uma proteína de fase inflamatória com *clearance* renal, que impede a absorção entérica e libertação de ferro do sistema reticuloendotelial por inibição da ferroportina.<sup>(3)</sup> Mais uma vez a HD frequente potencia estes défices por perda de ferro e eritrócitos no processo de filtração.<sup>(63)</sup>

Conjuntamente, estas alterações são responsáveis pela elevada prevalência de anemia em grávidas hemodialisadas,<sup>(9)</sup> que quando não corrigida associa-se a aumento da prevalência de prematuros<sup>(3,9,27,52)</sup> e BPN.<sup>(3,52)</sup>

Nesta população é recomendado doseamento mensal de ferritina e realização de hemograma,<sup>(10)</sup> devendo os níveis de hemoglobina ser mantidos entre 10-11 gr/dl<sup>(7,13,14,20,28,52)</sup> e o hematócrito entre 30-35%.<sup>(13,52)</sup> Para este efeito os análogos da eritropoietina são o tratamento de referência, sendo recomendado duplicação/triplicação das doses após a confirmação da gravidez,<sup>(7,14)</sup> dado que o aumento da hemoglobina através do aumento antecipado da dose de eritropoietina,

prolonga a IG ( $r^2=0,039$ ;  $p=0,03$ ).<sup>(36)</sup> As formulações orais de ferro têm uma eficácia limitada em doentes hemodialisados,<sup>(9,20)</sup> sendo, portanto, recomendado reposição com ferro endovenoso em caso de comprovada ferropenia.<sup>(3,20,28)</sup>

Pelo difícil controlo da anemia, estas doentes apresentam 20 vezes maior risco de virem a necessitar de uma transfusão sanguínea, comparativamente a mulheres sem patologia renal (OR=20,3; 95%IC 15,0-27,5).<sup>(38)</sup> Para além de uma gravidez poder comprometer a possibilidade de um transplante renal no futuro,<sup>(37)</sup> mulheres politransfundidas apresentam risco acrescido de rejeição,<sup>(7,12,38)</sup> dada a aloimunização que ocorre nestas duas situações.<sup>(64)</sup>

### **Distúrbio mineral e ósseo**

A hipocalcemia é uma complicação comum em doentes hemodialisados, resultante da diminuição da atividade da  $1\alpha$ -hidroxilase renal, enzima que converte calcifediol, 25(OH)D, em calcitriol,  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ , forma ativa da vitamina D, responsável por aumentar a absorção intestinal de cálcio e fósforo e reabsorção renal de cálcio.<sup>(56)</sup>

Para o normal desenvolvimento do tecido ósseo fetal, na gravidez é necessário que ocorra aumento da produção de calcitriol, que apesar da produção placentar de  $1\alpha$ -hidroxilase, deve-se principalmente ao aumento da atividade da  $1\alpha$ -hidroxilase renal estimulada pela prolactina, lactogénio placentar e proteína relacionada com a hormona paratiroide.<sup>(56)</sup> Contudo, o aumento de calcitriol está comprometido em grávidas com DRCT, podendo a hipocalcemia materna não corrigida provocar desmineralização óssea fetal<sup>(7)</sup> e desenvolvimento de hiperparatiroidismo secundário (HPTs) materno. Apesar de raro, estão descritas complicações como a osteíte fibrosa quística numa grávida hemodialisada com HPTs, por baixa adesão à terapêutica, reforçando a necessidade de no período pré-concepcional e gestacional haver uma normalização dos níveis séricos de cálcio, fósforo, vitamina D e PTH.<sup>(56)</sup>

Estratégias no tratamento da hipocalcemia, para além do aumento da sua concentração no dialisante, incluem o aumento do aporte dietético em cálcio, 1,5-2 gr/dia,<sup>(20,27)</sup> e se necessário suplementação de cálcio oral<sup>(56)</sup> e/ou de vitamina D, em casos de comprovado défice, na sua forma inativa (possibilidade de conversão pelo  $1\alpha$ -hidroxilase placentar) e ativa (normalmente prescrita a doentes sob HD pela incapacidade de conversão renal).<sup>(20)</sup> A posologia deve ser orientada consoante os níveis séricos de cálcio, fósforo (que na gravidez devem ser doseados semanalmente),<sup>(7,13,20,24)</sup> PTH e 25(OH)D,<sup>(27)</sup> o último a ser doseado trimestralmente.<sup>(20)</sup>

Quanto ao risco de hipofosfatemia na HD intensiva, é recomendado o consumo liberal de fósforo na dieta,<sup>(13,28)</sup> ( $\geq 1-1,25$  g/dia),<sup>(27)</sup> suplementação oral,<sup>(28)</sup> ou se necessário, ajustar a composição do dialisante. Contudo, o risco de hiperfosfatemia não é negligenciável, ocorrendo principalmente em regimes com menor número de horas e sessões/semana, estando indicado nestes casos quelantes de fósforo à base de cálcio, os únicos considerados seguros na gravidez,<sup>(7,14,27)</sup> associadamente a intensificação dialítica e restrição dietética de fósforo, uma estratégia com bons resultados documentada por *Ito et al.*<sup>(65)</sup>

No que diz respeito ao HPTs, o tratamento é limitado aos análogos da vitamina D e a quelantes de fósforo à base de cálcio,<sup>(7,27,56)</sup> visto não haver evidência da segurança de calcimiméticos na gravidez.<sup>(7,8,13,16,24,27)</sup>

## **Desnutrição**

A desnutrição é uma complicação frequente em doentes com DRCT, que na gravidez compromete a organogênese fetal e aumenta o risco de desenvolvimento de doenças na vida adulta do feto. O risco de desnutrição é amplificado em doentes hemodialisados, dado haver perda de nutrientes para o dialisante, que se intensificam com o aumento do número de sessões. Por esta razão, é necessário otimizar o estado nutricional da grávida, sendo recomendado referenciar para consulta especializada em nutrição após confirmação da gravidez.<sup>(27)</sup>

Apesar de não existirem recomendações nutricionais específicas para grávidas hemodialisadas,<sup>(24)</sup> o plano nutricional deve ser adaptado às necessidades individuais, repondo a quantidade de macro e micronutrientes perdidos no processo de filtração, assegurando simultaneamente as necessidades nutricionais para o adequado desenvolvimento e crescimento fetal.<sup>(27)</sup> A partir dos estudos e das *guidelines* analisadas, as recomendações nutricionais para esta população são as seguintes:

**Macronutrientes:** é recomendado uma ingestão proteica de 1.2-1.8 gr/kg/dia, de acordo com o peso prévio à gravidez, e adicionalmente 10-20 gr/dia.<sup>(27)</sup>

Em grávidas com DRC G4/5 não dependentes de HD, a restrição proteica é uma estratégia segura que se associa à diminuição da progressão da doença renal e melhoria dos desfechos neonatais.<sup>(27)</sup> Contudo, esta não é uma estratégia recomendada em grávidas sob HD intensiva, visto que a cada sessão perdem-se cerca de 10 a 15 gr de aminoácidos para o dialisante,<sup>(27,28)</sup> sendo a desnutrição proteica (albumina sérica  $\leq 3.2$  mg/dl) um preditor de complicações neonatais. Tal é demonstrado num estudo observacional onde a prevalência de complicações neonatais foi significativamente

superior no grupo de mulheres com albumina sérica  $\leq 3,2$  mg/dl, comparativamente a mulheres com albumina  $\geq 3,3$  mg/dl (60% vs 0%;  $p=0,03$ ).<sup>(1)</sup>

Relativamente à ingestão calórica é recomendado o consumo de 35 kcal/kg/dia, de acordo com o peso antes da gravidez, e adicionalmente 300 kcal/dia.<sup>(13,27)</sup>

**Micronutrientes:** para além de um adequado consumo de fósforo e cálcio, é recomendado que tanto o sódio como o potássio sejam incluídos na dieta, numa dose recomendada de 4 gr/dia e 3 gr/dia, respectivamente. Contudo, a sua inclusão deve ser individualizada de acordo com as análises laboratoriais, valores tensionais e o estado volémico da grávida.<sup>(27)</sup> As suplementações vitamínicas e minerais recomendadas encontram-se representadas na tabela 5.

Tabela 5. Suplementos recomendados

Micronutrientes	Posologia	Justificação
<b>Ácido fólico</b>	5 mg/dia <sup>(7,14,16,20,24,28)</sup> , a iniciar 12 semanas antes da concepção. <sup>(16)</sup>	Prevenção de defeitos do tubo neural. Doses superiores às habituais pela diminuição da biodisponibilidade na HD intensiva. <sup>(14,16,27)</sup>
<b>Ferro</b>	30 mg/dia. <sup>(27)</sup>	Prevenção da anemia materna e assegurar biodisponibilidade ao feto. <sup>(27)</sup>
<b>Vitaminas hidrossolúveis</b> (vitaminas do complexo B +vitamina C)	Vitamina B: 2 x dose habitual. <sup>(7,28)</sup> Vitamina C: 500 mg/dia. <sup>(20)</sup>	Duplicação da dose pela diminuição da biodisponibilidade na HD intensiva. <sup>(24)</sup>
<b>Magnésio</b>	NR	Biodisponibilidade diminuída na HD intensiva. <sup>(6,7,16,33)</sup> Hipomagnesémia pode provocar contrações uterinas e aumento da PA. <sup>(16)</sup>
<b>Iodo</b>	0.2 mg/dia, <sup>(3)</sup> a iniciar no período pré-concepcional, após exclusão de patologia tiroideia.	Prevenção hipotiroidismo materno.
<b>Zinco</b>	dose ajustada consoante valores séricos. <sup>(27)</sup>	Suplementação recomendada se níveis séricos diminuídos por HD intensiva. <sup>(33)</sup>
<b>Vitamina B12</b>		

HD: hemodiálise; PA: pressão arterial; NR: não reportado.

## 7.7. Vigilância clínica e ecográfica

A grávida com DRC deve ter um esquema individualizado de vigilâncias médicas de acordo com as comorbidades e diagnóstico de complicações,<sup>(24)</sup> para avaliação do peso, sinais vitais, estado volêmico e nutricional,<sup>(12)</sup> podendo esta recomendação ser estendida a mulheres sob HD. A re-avaliação frequente do peso-seco é recomendada,<sup>(13,63)</sup> tal como a pesquisa de sinais e sintomas sugestivos de PE a partir da 20ª semana.<sup>(14)</sup>

Para além das ecografias do 1º, 2º e 3º trimestre, contempladas na vigilância da gravidez de baixo risco, à grávida hemodialisada deve ser oferecido uma vigilância adicional, devendo o número de exames ecográficos ser individualizado, conforme a avaliação materno-fetal e diagnóstico de complicações.<sup>(14,16)</sup>

Embora não existam recomendações específicas que indiquem o número ideal de ecografias a serem realizadas, a periodicidade e os parâmetros a serem considerados em cada exame são os seguintes:

### 1º Trimestre

- Avaliação mensal da função placentar por fluxometria *doppler* da artéria uterina.<sup>(8)</sup>

### 2º Trimestre

- A partir da 20ª semana deve ser realizada fluxometria *doppler* da artéria umbilical e uterina, a cada 2 semanas.<sup>(3,8)</sup>
- A partir da 26ª semana e até ao parto deve ser realizada semanalmente ecografia obstétrica para avaliação do crescimento fetal e do perfil biofísico, que inclui avaliação dos movimentos respiratórios, movimentos dos membros fetais, tônus muscular, FCF, quantificação do LA e CTG.<sup>(20,37)</sup>

### 3º Trimestre até ao parto

- Realização de fluxometria *doppler* da artéria uterina e umbilical semanalmente.<sup>(8)</sup>

## 7.8. Rastreios

O rastreio combinado do 1º trimestre, realizado entre as 11 e 13 semanas+6 dias, tem como objetivo identificar o risco de aneuploidias fetais nos cromossomas 21, 18 e 13. O risco é determinado tendo em conta a idade materna, medida da translucência da nuca, comprimento crânio-caudal, doseamento de PAPP-A (proteína A plasmática associada à gestação) e da f $\beta$ -hCG (fração livre da  $\beta$ -hCG).

A PAPP-A é uma proteína de fase inflamatória,<sup>(47,66)</sup> implicada no desenvolvimento de placas ateroscleróticas,<sup>(66)</sup> cujo aumento em doentes hemodialisados associa-se ao uso de heparina<sup>(7,28,66)</sup> e risco de morte cardiovascular.<sup>(66)</sup> Uma vez que em doentes sob HD a f $\beta$ -hCG e a PAPP-A estão aumentadas, são frequentes resultados falsos-positivos do rastreio combinado, devendo estes ser interpretados por especialistas em diagnósticos de alto risco.<sup>(24)</sup>

Pelo atraso do diagnóstico da gravidez o rastreio combinado pode não ser possível, sendo necessário a realização do rastreio bioquímico do 2º trimestre que inclui o doseamento alfa-fetoproteína,  $\beta$ -hCG (total e fração livre), estriol não-conjugado e inibina-A, que pelas mesmas limitações poderá provocar resultados falsos-positivos.<sup>(7)</sup>

Uma possível alternativa ao uso destes marcadores poderá ser o teste pré-natal não invasivo (TPNI), que se baseia na sequenciação de fragmentos de DNA não celular (cfDNA, *cell-free DNA*) fetal no soro materno,<sup>(7,47)</sup> provenientes de células da placenta.<sup>(47)</sup> O desempenho deste teste depende da proporção de cfDNA com origem fetoplacentária no soro materno, também designada de fração fetal (FF). Contudo, ainda não existe evidência suficiente da sua eficácia em grávidas hemodialisadas, uma vez que o cfDNA poderá ser parcialmente filtrado na HD, interferindo com a FF por diminuição da biodisponibilidade de cfDNA fetal e materno; a libertação de cfDNA materno poderá ser influenciada pela heparina e pelo ambiente pró-inflamatório da DRC e/ou de doenças auto-imunes.<sup>(47)</sup>

Apesar destas limitações, existem relatos de sucesso do uso desta técnica em grávidas sob HD, tal como descrito por *Attini et al.*<sup>(47)</sup>, num caso com diagnóstico pré-natal de trissomia 21 por biópsia das vilosidades coriônicas. Neste, através do TPNI foi obtido um resultado de alto risco para trissomia 21, com uma maior FF 36h após a sessão de HD. Deste modo, é sugerido que o desempenho do TPNI é melhorado quando a colheita de sangue materno é efetuada antes da sessão hemodialítica ou  $\geq 36$  horas após esta, dado ocorrer aumento da biodisponibilidade de cfDNA.<sup>(47)</sup>

No entanto, são poucos os estudos da aplicabilidade do TPNI nesta população, ficando por confirmar a utilidade desta metodologia como rastreio pré-natal.<sup>(24)</sup>

## **7.9. Parto**

É recomendado indução do parto às 37 semanas,<sup>(14,16,28)</sup> de modo a melhorar o prognóstico perinatal, dado o conjunto de fatores inerentes a uma gravidez sob HD que contribuem para um ambiente intrauterino desfavorável, de que são exemplo PE, HTA grave e polidrâmnios com risco de desencadear RPM.

A programação do parto garante a suspensão antecipada de heparina, sendo sugerido por alguns autores a realização de HD sem anticoagulação do circuito nos dias que antecedem.<sup>(7,14)</sup>

Sempre que possível, é preferível um parto eutócico,<sup>(16,37)</sup> apesar do número de cesarianas nesta população ser elevado, geralmente motivado por distúrbios hipertensivos.<sup>(22)</sup> Contudo, esta deve ser uma decisão individualizada tendo em conta a gravidade das complicações presentes e o bem-estar materno-fetal.

Perante uma ameaça de PPT, salvo exceções em que se deve deixar evoluir o trabalho de parto, é seguro a realização de tocólise através de inibidores das prostaglandinas como a indometacina e bloqueadores dos canais de cálcio como a nifedipina, não existindo ainda evidência da segurança da progesterona nesta população.<sup>(20)</sup> A neuroproteção fetal com sulfato de magnésio, preconizada em fetos com IG<32 semanas, tal como na profilaxia de convulsões na PE grave/eclâmpsia, deve ser administrada em dose inferior à habitual, e os seus níveis monitorizados.<sup>(20)</sup>

## CONCLUSÃO

A gravidez em mulheres com DRCT sob HD é atualmente aconselhada, estando a tornar-se cada vez mais frequente e com taxas de sucesso maiores.

As modificações hemodinâmicas e renais da gravidez estão comprometidas na DRCT, sendo a sobrecarga hídrica, HTA e urémia os principais responsáveis pela elevada prevalência de complicações materno-fetais, de que se destacam a PE, polidrâmnios, RCF, prematuridade e BPN; e ainda agravamento da proteinúria e da FRR, consequência das adaptações renais próprias da gravidez.

A infertilidade nestas doentes deve-se à desregulação do eixo hipotálamo-hipófise-ovário pela urémia e prolactinémia, diminuição da reserva ovárica e da libido, podendo também a etiologia da DRC e o seu tratamento concorrer para este efeito.

A consulta pré-concepcional é determinante para o sucesso da gravidez por permitir identificar o período ideal para a concepção, com estabilização das comorbilidades e da doença renal, substituição atempada de fármacos teratogénicos por opções seguras e início da intensificação hemodialítica. Este regime, para além de aumentar as taxas de concepção melhora os desfechos materno-fetais, com maiores taxas de nados-vivos antes ou nos primeiros três anos de HD. É recomendado também neste período exploração da opção de transplante renal, e conversão de doentes sob DP para HD.

O *gold standard* para o diagnóstico de gravidez é a ecografia obstétrica, porém quando a IG não o permite, o doseamento sérico da hCG poderá excluir uma gravidez nesta população, ainda que sejam necessários mais estudos com maior amostra para validação dos valores *cut-off* a utilizar.

O aumento do número de horas e sessões/semana de HD associa-se a aumento das taxas de nados-vivos, por permitirem não só uma remoção mais gradual de volume hídrico mas também por diminuírem os níveis de ureia, minimizando os risco de hipoperfusão fetoplacentária e de exposição fetal a toxinas urémicas.

Em grávidas sem FRR a evidência com melhores resultados sugere realização de HD noturna, >36 horas/semana. Já em grávidas com FRR, a dose de HD deve ser ajustada individualmente de modo que permita níveis pré-dialíticos de BUN<35-50 mg/dl, com evidência de que quanto maior o número de horas e sessões, melhores os desfechos fetais.

A HD intensiva tem um papel na diminuição da prevalência de PE. O rastreio através do rácio sFlt-1/PIGF não está indicado, mantendo-se a ecografia como exame

de diagnóstico *gold standard*. A profilaxia com ácido acetilsalicílico é recomendada, apesar do seu benefício não estar comprovado em grávidas hemodialisadas.

A determinação do peso seco na gravidez é complexa, influenciada pelo ganho ponderal decorrente da gravidez e da sobrecarga hídrica. Devem ser preferidos métodos objetivos para a sua determinação, podendo a BIA ter uma papel no futuro, contudo a sua aplicabilidade na grávida hemodialisada carece de confirmação.

A vigilância clínica e ecográfica deve ser programada individualmente consoante o diagnóstico de complicações e o bem-estar materno-fetal. A monitorização fetal intradialítica é dispensável pelo risco mínimo de hipoperfusão fetal.

Os resultados do rastreio combinado e bioquímico devem ser interpretados por especialistas em diagnósticos de alto risco. O TPNI poderá ser uma alternativa, evitando a necessidade de testes pré-natais invasivos, com resultados mais precisos se as colheitas forem realizadas imediatamente antes ou 36h após a sessão hemodialítica, havendo, contudo, necessidade de comprovação desta recomendação por outros estudos.

A maioria dos partos ocorre por cesariana, imposta por complicações hipertensivas, ainda que a HD intensiva possa ter uma papel na diminuição da sua prevalência.

São necessários mais estudos comparativos na confirmação da relação da intensificação hemodialítica com deterioração da FRR e aumento da prevalência de ICI, bem como de estudos observacionais de duração alargada que possam verificar a relação com malformações fetais e complicações na vida adulta do feto numa gestação sob HD. Mais ainda, pelo viés de publicação é necessário aumentar o número de relatos de experiências de insucesso no seguimento da gravidez para que seja possível a criação de uma evidência mais robusta, com eventual criação de *guidelines* específicas para o aconselhamento e seguimento de gestações complicadas por DRC e sob HD.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Hirano H, Ueda T, Tani H, Kosaka K, Nakatani E, Hawke P, et al. Pregnancy and delivery in women receiving maintenance hemodialysis in Japan: analysis of potential risk factors for neonatal and maternal complications. *J Nephrol*. 2021;34(5):1599-609.
2. Bramham K. Dialysis and pregnancy: no longer the impossible. *Nephrol Dial Transplant*. 2016;31(11):1763-5.
3. Gouveia IF, Silva JR, Santos C, Carvalho C. Maternal and fetal outcomes of pregnancy in chronic kidney disease: diagnostic challenges, surveillance and treatment throughout the spectrum of kidney disease. *J Bras Nefrol*. 2021;43(1):88-102.
4. Ibarra-Hernandez M, Alcantar-Vallin ML, Soto-Cruz A, Jimenez-Alvarado PM, Villa-Villagran F, Diaz-Avila JJ, et al. Challenges in Managing Pregnancy in Underserved Women with Chronic Kidney Disease. *Am J Nephrol*. 2019;49(5):386-96.
5. 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.
6. Hladunewich MA. Chronic Kidney Disease and Pregnancy. *Semin Nephrol*. 2017;37(4):337-46.
7. Hladunewich M, Schatell D. Intensive dialysis and pregnancy. *Hemodial Int*. 2016;20(3):339-48.
8. Hladunewich MA, Melamed N, Bramham K. Pregnancy across the spectrum of chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2016;89(5):995-1007.
9. Fiedler ZÚ, Sanhueza VM, Toro CL. [Pregnancy during chronic hemodialysis. A series of cases]. *Rev Med Chil*. 2019;147(6):709-17.
10. Adam FU, Avci B, Koc M. Purulent pericarditis and pericardiac tamponade in a pregnant hemodialysis patient: A case report. *Hemodial Int*. 2016;20(1):E5-8.
11. Medeiros R, Pais MSJ, Freitas L, Moura P. [Pregnancy and Hemodialysis: About a Successful Twin Pregnancy]. *Acta Med Port*. 2021;34(1):56-8.
12. Hall M. Chronic renal disease and antenatal care. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2019;57:15-32.
13. Ribeiro CI, Silva N. Pregnancy and dialysis. *J Bras Nefrol*. 2020;42(3):349-56.
14. Oliverio AL, Hladunewich MA. End-Stage Kidney Disease and Dialysis in Pregnancy. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2020;27(6):477-85.
15. Hladunewich MA, Hou S, Odutayo A, Cornelis T, Pierratos A, Goldstein M, et al. Intensive hemodialysis associates with improved pregnancy outcomes: a Canadian and United States cohort comparison. *J Am Soc Nephrol*. 2014;25(5):1103-9.
16. Wiles K, de Oliveira L. Dialysis in pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2019;57:33-46.
17. Sundström J, Bodegard J, Bollmann A, Vervloet MG, Mark PB, Karasik A, et al. Prevalence, outcomes, and cost of chronic kidney disease in a contemporary population of 2.4 million patients from 11 countries: The CaReMe CKD study. *Lancet Reg Health Eur*. 2022;20:100438.
18. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int (Suppl)* 2013;3:1-150."
19. Galvão A, Filipe R, Carvalho MJ, Leal R, Neves M, Amoedo M, et al. Portuguese Registry of Dialysis and Transplantation 2021. In: Doença GdRd, Crónica R, da, de SP, Nefrologia, editors. XXXVI Congresso Português de Nefrologia; Centro de congressos do Algarve: Sociedade Portuguesa de Nefrologia; 2021.
20. Onder S, Akbar S, Schmidt RJ. Reproductive Endocrinology in Chronic Kidney Disease Patients: New Approaches to Old Challenges. *Semin Dial*. 2016;29(6):447-57.

21. Lavie A, Czuzoj-Shulman N, Spence AR, Abenhaim HA. Characteristics and outcomes among pregnant women with end-stage renal disease on hemodialysis. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2022;35(25):5897-903.
22. Baouche H, Jais JP, Meriem S, Kareche M, Moranne O, Vigneau C, et al. Pregnancy in women on chronic dialysis in the last decade (2010-2020): a systematic review. *Clin Kidney J.* 2023;16(1):138-50.
23. Hussain A, Karovitch A, Carson MP. Blood pressure goals and treatment in pregnant patients with chronic kidney disease. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2015;22(2):165-9.
24. Wiles K, Chappell L, Clark K, Elman L, Hall M, Lightstone L, et al. Clinical practice guideline on pregnancy and renal disease. *BMC Nephrol.* 2019;20(1):401.
25. Suarez MB, Costa ML, Parpinelli M, Surita FG. Pregnancy in women undergoing hemodialysis: case series in a Southeast Brazilian reference center. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2015;37(1):5-9.
26. Piccoli GB, Cabiddu G, Attini R, Vigotti F, Fassio F, Rolfo A, et al. Pregnancy in Chronic Kidney Disease: questions and answers in a changing panorama. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2015;29(5):625-42.
27. Esposito P, Garibotto G, Picciotto D, Costigliolo F, Viazzi F, Conti NE. Nutritional Challenges in Pregnant Women with Renal Diseases: Relevance to Fetal Outcomes. *Nutrients.* 2020;12(3).
28. Tangren J, Nadel M, Hladunewich MA. Pregnancy and End-Stage Renal Disease. *Blood Purif.* 2018;45(1-3):194-200.
29. Shah S, Christianson AL, Meganathan K, Leonard AC, Schauer DP, Thakar CV. Racial Differences and Factors Associated with Pregnancy in ESKD Patients on Dialysis in the United States. *J Am Soc Nephrol.* 2019;30(12):2437-48.
30. Chakhtoura Z, Meunier M, Caby J, Mercadal L, Arzouk N, Barrou B, et al. Gynecologic follow up of 129 women on dialysis and after kidney transplantation: a retrospective cohort study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2015;187:1-5.
31. Haninger-Vacariu N, Herkner H, Lorenz M, Säemann M, Vychytil A, Jansen M, et al. Exclusion of pregnancy in dialysis patients: diagnostic performance of human chorionic gonadotropin. *BMC Nephrol.* 2020;21(1):70.
32. Ashby D, Borman N, Burton J, Corbett R, Davenport A, Farrington K, et al. Renal Association Clinical Practice Guideline on Haemodialysis. *BMC Nephrol.* 2019;20(1):379.
33. Cabiddu G, Castellino S, Gernone G, Santoro D, Giacchino F, Credendino O, et al. Best practices on pregnancy on dialysis: the Italian Study Group on Kidney and Pregnancy. *J Nephrol.* 2015;28(3):279-88.
34. KDOQI Clinical Practice Guideline for Hemodialysis Adequacy: 2015 update. *Am J Kidney Dis.* 2015;66(5):884-930.
35. Suri RS, Kliger AS. When is more frequent hemodialysis beneficial? *Semin Dial.* 2018;31(4):332-42.
36. Normand G, Xu X, Panaye M, Jolivot A, Lemoine S, Guebre-Egziabher F, et al. Pregnancy Outcomes in French Hemodialysis Patients. *Am J Nephrol.* 2018;47(4):219-27.
37. Alkhunaizi A, Melamed N, Hladunewich MA. Pregnancy in advanced chronic kidney disease and end-stage renal disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2015;24(3):252-9.
38. Oliverio AL, Admon LK, Mariani LH, Winkelmann TNA, Dalton VK. Health Outcomes and Health Care Utilization Among Obstetric Deliveries With Concurrent CKD in the United States. *Am J Kidney Dis.* 2020;75(1):148-50.
39. Jesudason S, Grace BS, McDonald SP. Pregnancy outcomes according to dialysis commencing before or after conception in women with ESRD. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2014;9(1):143-9.

40. Piccoli GB, Cabiddu G, Daidone G, Guzzo G, Maxia S, Ciniglio I, et al. The children of dialysis: live-born babies from on-dialysis mothers in Italy--an epidemiological perspective comparing dialysis, kidney transplantation and the overall population. *Nephrol Dial Transplant*. 2014;29(8):1578-86.
41. Piccoli GB, Alrukhaimi M, Liu ZH, Zakharova E, Levin A. What we do and do not know about women and kidney diseases; Questions unanswered and answers unquestioned: Reflection on World Kidney Day and International Woman's Day. *Ter Arkh*. 2018;90(6):4-14.
42. Pipili C, Kiosses D, Hatzigeorgiou-Sandberg G. Second delivery for a woman on hemodialysis: Prospects for the mother and the children. *Saudi J Kidney Dis Transpl*. 2018. p. 217-20.
43. 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.
44. Hoffman M, Sibai B. Dialysis in Pregnancy: Role of the Underlying Cause of Renal Failure on Peripartum Outcomes. *Am J Perinatol*. 2020;37(6):570-6.
45. Alix PM, Brunner F, Jolivot A, Doret M, Juillard L. Twin pregnancy in a patient on chronic haemodialysis who already had three pregnancies. *J Nephrol*. 2019;32(3):487-90.
46. Saliem S, Patenaude V, Abenhaim HA. Pregnancy outcomes among renal transplant recipients and patients with end-stage renal disease on dialysis. *J Perinat Med*. 2016;44(3):321-7.
47. Attini R, Grati FR, Menato G, Todros T, Colla L, Rossetti M, et al. Pregnancy on dialysis and with a failing kidney graft: A double challenge for non-invasive prenatal testing. *Prenat Diagn*. 2020;40(3):387-9.
48. Yuksel Y, Tekin S, Yuksel D, Duman I, Sarier M, Yucetin L, et al. Pregnancy and Delivery in the Sequel of Kidney Transplantation: Single-Center Study of 8 Years' Experience. *Transplant Proc*. 2017;49(3):546-50.
49. Mehandru S, Haroon A, Masud A, Patel M, Sadiang-Abay E, Costanzo EJ, et al. Pregnancy and hemodialysis access: A case for patient satisfaction in favor of a tunneled dialysis catheter. *J Vasc Access*. 2018;19(6):663-6.
50. Parikh SV, Almaani S, Brodsky S, Rovin BH. Update on Lupus Nephritis: Core Curriculum 2020. *Am J Kidney Dis*. 2020;76(2):265-81.
51. Bose B, Silverman ED, Bargman JM. Ten common mistakes in the management of lupus nephritis. *Am J Kidney Dis*. 2014;63(4):667-76.
52. Cao Y, Zhang Y, Wang X, Fan Y, Shi H, Dai H. Successful pregnancy and delivery in uremic patients with maintenance hemodialysis: A case report. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(50):e13614.
53. van Ek GF, Krouwel EM, Nicolai MPJ, Den Oudsten BL, Den Ouden MEM, Dieben SWM, et al. What is the role of nephrologists and nurses of the dialysis department in providing fertility care to CKD patients? A questionnaire study among care providers. *Int Urol Nephrol*. 2017;49(7):1273-85.
54. Kontomanolis EN, Panagoutsos S, Pasadakis P, Koukouli Z, Liberis A. Chronic renal failure, diabetes mellitus type-II, and gestation: an overwhelming combination. *Clin Exp Obstet Gynecol*. 2016;43(2):276-8.
55. Loichinger MH, Broady AJ, Yamasato K, Mills E, McLemore PG, Towner D. Effect of dialysis on fetal heart rate: is inpatient admission for fetal monitoring necessary? *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2017;30(11):1293-6.
56. Sprenger-Mähr H, Zitt E, Kronbichler A, Cejna M, Lhotta K. A hemodialysis patient with bone disease after pregnancy: a case report. *BMC Nephrol*. 2019;20(1):425.
57. Hashimoto S, Maoka T, Yamamoto R, Kawashima K, Nishikawa A, Sakurada K, et al. Comparison of bioelectrical impedance analysis in healthy pregnant women and patient on hemodialysis. *Ther Apher Dial*. 2021;25(2):160-5.

58. Lavainne F, Meffray E, Pepper RJ, Néel M, Delcroix C, Salama AD, et al. Heparin use during dialysis sessions induces an increase in the antiangiogenic factor soluble Flt1. *Nephrol Dial Transplant*. 2014;29(6):1225-31.
59. Jesudason S, Hewawasam E, Moloney B, Tan R, Li J, Blakey H, et al. Comparison of catheters or new arteriovenous fistulas for commencement of haemodialysis in pregnant women with chronic kidney disease: an international observational study. *J Nephrol*. 2022;35(6):1689-98.
60. Wewers TM, Schulz A, Nolte I, Pavenstädt H, Brand M, Di Marco GS. Circulating Soluble Fms-like Tyrosine Kinase in Renal Diseases Other than Preeclampsia. *J Am Soc Nephrol*. 2021;32(8):1853-63.
61. Morisawa H, Hirashima C, Sano M, Nagayama S, Takahashi H, Shirasuna K, et al. Difficulty of predicting early-onset super-imposed preeclampsia in pregnant women with hemodialysis due to diabetic nephropathy by serum levels of sFlt-1, PlGF, and sEng. *CEN Case Rep*. 2020;9(2):101-5.
62. Liang L, Alder M, Gorrindo P, Toledo P. Peripartum Hyperkalemia Caused by Magnesium Infusion in a Woman With End-Stage Renal Disease: A Case Report. *A A Pract*. 2019;13(5):190-2.
63. Yu P, Diao W, Tang Q, Jiang X. A successful pregnancy and parturition in a patient with anuria undergoing maintenance hemodialysis for 6 years: a case report of a 3-year-follow-up. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2015;15:218.
64. Yusoff SM, Bahar R, Hassan MN, Noor NHM, Ramli M, Shafii NF. Prevalence of Red Blood Cell Alloimmunization among Transfused Chronic Kidney Disease Patients in Hospital Universiti Sains Malaysia. *Oman Med J*. 2020;35(5):e177.
65. Ito J, Fujii H, Kono K, Goto S, Nishi S. Pregnant Patient on Hemodialysis Who Showed Remarkable Improvement of Severe Hyperparathyroidism by Strict Serum Phosphorus Control. *Intern Med*. 2020;59(5):689-94.
66. Jefferies HJ, Tertti R, Wittfooth S, Burton JO, Metsärinne K, Pettersson K, et al. Elevated serum free pregnancy-associated plasma protein-A independently predicts mortality in haemodialysis patients but is not associated with recurrent haemodialysis-induced ischaemic myocardial injury. *Nephron*. 2015;129(3):171-8.