

Procriação Assistida em Mulheres Transplantadas: Experiência de uma Unidade de Medicina da Reprodução e Revisão da Literatura



Assisted Reproductive Technology in Female Transplant Recipients: Experience of a Reproductive Medicine Unit and Literature Review

Emídio VALE-FERNANDES¹, Ana Margarida PÓVOA², Sandra SOARES², Lucinda CALEJO², Pedro XAVIER², Sónia SOUSA², Jorge BEIRES³, Nuno MONTENEGRO^{3,4,5}
Acta Med Port 2016 Jan;29(1):73-78

RESUMO

Doenças em estágio terminal cursam tipicamente com distúrbios do eixo hipotálamo-hipófise-ovário, com consequente anovulação e infertilidade. A transplantação de órgãos sólidos aumentou a sobrevivência e melhorou a capacidade reprodutiva das mulheres com este tipo de patologia. Embora a adoção seja uma possibilidade, a mulher transplantada infértil tem direito à sua autodeterminação reprodutiva com recurso a técnicas de procriação medicamente assistida. As gravidezes em mulheres transplantadas são de alto risco, mas não parece existir evidência de diferenças no desfecho obstétrico e neonatal nas grávidas transplantadas sujeitas a procriação assistida, comparativamente a gravidezes espontâneas. A utilização de técnicas de procriação assistida em mulheres transplantadas constitui um desafio médico, ético e psicossocial, cuja abordagem deve ser multidisciplinar, para assegurar o sucesso reprodutivo sem comprometer a função do órgão transplantado ou a saúde materna, permitindo o nascimento de uma criança saudável. A literatura existente mantém-se escassa. São apresentados três casos clínicos.

Palavras-chave: Fertilidade; Gravidez; Resultado da Gravidez; Técnicas Reprodutivas Assistidas; Transplantação de Órgãos.

ABSTRACT

Diseases in end stage typically occur with hypothalamic-pituitary-ovarian axis disorders, with consequent anovulation and infertility. The solid organ transplantation increased survival of patients with end-stage organs disease and the vast majority of women improve their reproductive capacity after transplantation. Although adoption can always be a possibility, the transplanted infertile woman has the right to self-reproductive determination using assisted reproductive techniques. While it is known that pregnancies in transplanted women are at high risk, there is no evidence of differences in pregnancy outcome in pregnant transplanted subject to technical, compared with spontaneous pregnancies. The use of assisted reproductive techniques in transplanted women is a medical, ethical and psychosocial challenge, whose approach must be multidisciplinary, to ensure reproductive success without compromising the function of the transplanted organ or maternal health, allowing the birth of a healthy child. The literature remains scarce. Three clinical cases are presented.

Keywords: Fertility; Organ Transplantation; Pregnancy; Pregnancy Outcome; Reproductive Techniques, Assisted.

INTRODUÇÃO

As insuficiências renal e hepática estão associadas a distúrbios no eixo hipotálamo-hipófise-ovário que levam ao comprometimento da função reprodutiva.¹ Mesmo após o transplante, estima-se que aproximadamente 10-50% das mulheres sejam inférteis.¹

As transplantações cardíaca e pulmonar são raras, sendo a maioria dos dados sobre a saúde reprodutiva extrapolados da transplantação renal.¹

A primeira gravidez bem-sucedida após transplante (renal) ocorreu em 1956.² Desde então vários relatos de casos bem-sucedidos de gravidezes espontâneas têm sido descritos. Existem 18 casos publicados de utilização, com sucesso, de técnicas de procriação medicamente assistida (PMA) em mulheres transplantadas: 15 renais, duas hepáticas e uma reno-pancreática (Tabela 1).³⁻¹²

CASOS CLÍNICOS (Tabela 2)

1. Doente do sexo feminino, de 31 anos, com infertilidade primária, transplantada reno-pancreática há cinco anos (com função reno-pancreática estabilizada), em imunossupressão com tacrolimus 6 mg/dia e azatioprina 75 mg/dia (suspendeu micofenolato mofetil antes de iniciar PMA). Proposta para realização de ciclo de fertilização *in vitro* por factor tubar (convertido em microinjecção intracitoplasmática de espermatozoide, por existência de apenas dois ovócitos); realizou protocolo curto com antagonista da hormona de libertação de gonadotrofinas (antagonista da GnRH) e hormona foliculo-estimulante recombinante (rFSH) – um ciclo, com transferência de dois embriões (terceiro dia), que culminou numa gravidez gemelar bico-riónica/biamniótica (BC/BA), que complicou por síndrome

1. Serviço de Ginecologia e Obstetrícia. Hospital de Braga. Braga. Portugal.

2. Unidade de Medicina da Reprodução. Serviço de Ginecologia e Obstetrícia. Centro Hospitalar de S. João, EPE. Porto. Portugal.

3. Serviço de Ginecologia e Obstetrícia. Centro Hospitalar de São João, EPE. Porto. Portugal.

4. Faculdade de Medicina. Universidade do Porto. Porto. Portugal.

5. Unidade de Investigação em Epidemiologia – EPIUnit. Instituto de Saúde Pública. Universidade do Porto. Porto. Portugal.

✉ Autor correspondente: Emídio Vale-Fernandes. emidio.vale.fernandes@gmail.com

Recebido: 24 de março de 2015 - Aceite: 27 de outubro de 2015 | Copyright © Ordem dos Médicos 2016



Tabela 1 – Utilização com sucesso de técnicas de PMA em mulheres transplantadas (casos publicados)³⁻¹²

Autor	Idade (anos)	Órgão transplantado	Etiologia da falência de órgão	Período de tempo entre o transplante e a PMA (anos)	Etiologia da infertilidade	Protocolo de PMA
Lockwood et al (1995) ⁴	36	Rim	Rim único c/ anomalia congénita	10	Factor tubar	Longo com agonista GnRH e rFSH
Furman et al (1999) ⁵	25	Rim	Glomerulonefrite pós-estreptocócica	10	SOPC / anovulação	HMG
Furman et al (1999) ⁵	31	Rim	Nefrite lúpica	4	Anovulação / factor masculino	Longo com agonista GnRH e rFSH
Khalaf et al (2000) ⁶	28	Rim	Glomerulonefrite	10	Factor tubar / endometriose pélvica	Longo com agonista GnRH e rFSH
Case et al (2000) ⁸	22	Fígado	Síndrome de Budd-Chiari	4	Anovulação / factor masculino	Longo com agonista GnRH e rFSH
Tamaki et al (2003) ⁷	32	Rim	Nefropatia IgA	1	Idiopática	nd
Ulug et al (2005) ⁹	25	Fígado	Hepatite autoimune	10	Factor masculino	Longo com agonista GnRH e rFSH
Fichez et al (2008) ¹⁰	39	Pâncreas – rim	Diabetes mellitus insulino-dependente	10	Idiopática	Longo com agonista GnRH e rFSH
Nouri et al (2011) ³	31	Rim	Nefropatia de refluxo	7	Factor masculino	Curto com antagonista GnRH
Norrman et al (2015) ^{11*}	29	Rim	nd	8	nd	nd
Norrman et al (2015) ^{11*}	26	Rim	nd	13	nd	nd
Norrman et al (2015) ^{11*}	30	Rim	nd	16	nd	nd
Norrman et al (2015) ^{11*}	37	Rim	nd	11	nd	nd
Norrman et al (2015) ^{11*}	28	Rim	nd	5	nd	nd
Norrman et al (2015) ^{11*}	44	Rim	nd	15	nd	nd
Norrman et al (2015) ^{11*}	30	Rim	nd	15	nd	nd
Norrman et al (2015) ^{11*}	32	Rim	nd	6	nd	nd
Pietrzak et al (2015) ¹²	34	Rim	nd	nd	Factor tubar	Longo com agonista GnRH e rFSH

*Publicação sueca que avaliou o desfecho obstétrico e a morbidade a longo prazo das crianças nascidas de mães transplantadas renais após PMA.

PMA: procriação medicamente assistida; FIV: fertilização *in vitro*; ICSI: microinjeção intra-citoplasmática de espermatozoide; TVP: trombose venosa profunda; IO: indução da ovulação; SOPC: síndrome do ovário poliquístico; RCF: restrição de crescimento fetal; HTA: hipertensão arterial; IRC: insuficiência renal crónica; SHEO: síndrome de hiperestimulação ovárica; IgA: imunoglobulina A; RPMPT: rotura prematura de membranas pré-termo; GnRH: hormona de libertação de gonadotrofinas; rFSH: hormona foliculo-estimulante recombinante; HMG: gonadotrofina menopáusic humana; nd: informação não disponível; na: não aplicável.

Tratamento de PMA	Nº de embriões transferidos	Resultado PMA	Nº nados vivos	Idade gestacional no parto (semanas)	Tipo de parto	Complicações / Informação adicional
FIV	2	Gestação gemelar	2	29	Cesariana	TVP; Anticoagulação
IO	na	Gestação tripla reduzida a gemelar	2	36	Cesariana	Redução seletiva fetal Discordância do crescimento entre os fetos
FIV	nd	Gestação gemelar	2	33	Cesariana	Anticoagulação Pré-eclâmpsia Diabetes gestacional
FIV	2	Gestação gemelar	2	30	Parto vaginal	SHEO atípico (compressão do enxerto) Criopreservação de embriões e transferência de embriões congelados
FIV/ICSI	3	Gestação gemelar	2	34	Cesariana	RPMP Pré-eclâmpsia Discordância do crescimento entre os fetos Hemorragia pós-parto Transfusão sanguínea
FIV	3	Gestação única	1	35	Cesariana	nd
FIV/ICSI	3	Gestação única	1	31	Cesariana	RPMP
FIV	2	Gestação única	1	34	Cesariana	Hemorragia do 3.º trimestre
FIV	1	Gestação única	1	37	Cesariana	SHEO Deterioração da função do enxerto no termo da gravidez
nd	nd	Gestação gemelar	2	30	Cesariana	HTA crónica Anemia
nd	nd	Gestação única	1	40	Cesariana	Indução negativa do trabalho de parto, com cesariana emergente complicada com asfixia fetal peri-parto
nd	nd	Gestação única	1	39	Cesariana	IRC
nd	nd	Gestação única	1	38	Cesariana	Apresentação pélvica
nd	nd	Gestação única	1	36	Cesariana	Síndrome de Turner materno IRC Indução negativa do trabalho de parto
nd	nd	Gestação única	1	38	Cesariana	HTA crónica
nd	nd	Gestação única	1	27	Cesariana	IRC Pré-eclâmpsia severa RCF
nd	nd	Gestação única	1	38	Parto vaginal	na
FIV	2	Gestação única	1	34	Cesariana	HTA gestacional RCF Anemia grave

de hiperestimulação ovárica (sem outras alterações clínicas ou laboratoriais, nomeadamente hipertensão arterial). A gravidez terminou com abortamento espontâneo, às 20 semanas, por corioamnionite.

2. Doente do sexo feminino de 33 anos, com infertilidade primária (por factor masculino), polineuropatia amiloídica familiar (PAF), transplantada hepática há três anos (com boa função do enxerto), em imunossupressão com tacrolimus 5 mg/dia. Proposta para realização de diagnóstico genético pré-implantação (DGPI) para selecção de embriões sem a doença (PAF); realizou dois ciclos de DGPI (protocolos curtos com antagonista da GnRH e rFSH) – primeiro ciclo sem transferência embrionária (embriões mudados), segundo ciclo com transferência de dois embriões (quinto dia), que culminou numa gestação gemelar BC/BA. A gravidez decorreu sem intercorrências e sem alterações analíticas, nomeadamente do perfil hepático. A grávida manteve o esquema imunossupressor pré-concepcional e realizou ácido acetilsalicílico 100 mg/dia até às 32 semanas de gravidez. O parto ocorreu por cesariana, às 33 semanas, por suspeita de descolamento prematuro de placenta normalmente inserida, com recém-nascidos do sexo masculino de 1 705 e 2 040 gramas. A puérpera realizou inibição da lactação, por desconhecimento do efeito do tacrolimus no

lactente, e iniciou contracepção hormonal combinada com 20 µg/dia de etinilestradiol, quatro semanas após o parto. O desenvolvimento psicomotor das crianças foi adequado até ao terceiro ano de idade (idade actual).

3. Doente do sexo feminino de 38 anos, com infertilidade secundária (abortamento anterior com necessidade de esvaziamento uterino instrumental), polineuropatia amiloídica familiar (PAF), transplantada hepática há três anos (com função do enxerto optimizada), em imunossupressão com tacrolimus 5 mg/dia. Submetida a três ciclos de diagnóstico genético pré-implantação (DGPI) (dois ciclos iniciais antes do transplante, terceiro ciclo com sucesso – protocolo curto com antagonista da GnRH, rFSH e letrazole); transferência de dois embriões (quinto dia), que culminou numa gestação única. A gravidez decorreu sem alterações analíticas, nomeadamente do perfil hepático. A grávida manteve o esquema imunossupressor pré-concepcional. O parto ocorreu por cesariana programada às 36 semanas, por placenta prévia, complicada com histerectomia peri-parto por acretismo placentar e com laceração vesical iatrogénica. Extracção de recém-nascido do sexo feminino com 2 260 gramas. O desenvolvimento psicomotor da criança foi adequado até ao segundo ano de idade (idade actual).

Tabela 2 – Utilização de técnicas de PMA em mulheres transplantadas (casos da Unidade de Medicina da Reprodução do Centro Hospitalar de São João, EPE – Porto)

Caso clínico	Idade (anos)	Órgão transplantado	Etiologia da falência de órgão	História médica passada	Período de tempo entre o transplante e a PMA (anos)	Etiologia da infertilidade
1	31	Pâncreas – rim	Diabetes mellitus	Diabetes mellitus insulino dependente, hipertiroidismo subclínico	5	Factor tubar
2	33	Fígado	PAF	PAF, portadora de <i>pacemaker</i>	3	Factor masculino Para DGPI
3	38	Fígado	PAF	PAF, portadora de <i>pacemaker</i> , hipotiroidismo (por tiroidite autoimune, medicada com hormona tiroideia), múltiplos leiomiomas uterinos (miomectomia histeroscópica de leiomioma submucoso há 7 anos, em 3 tempos), múltiplos internamentos por anemia (hemorragia uterina anómala / intensa)	3	Para DGPI

* Distensão e desconforto abdominal, náuseas, evidência ecográfica de diâmetro ovárico superior a 5 cm e ascite; sem hemoconcentração; resolução do quadro sem comprometimento da função do enxerto em cerca de 2 semanas, com vigilância e tratamento em regime de ambulatório (analgesia com paracetamol, diminuição da actividade física, reforço da hidratação oral com solutos com sais minerais, monitorização diária do peso e da diurese e profilaxia do tromboembolismo venoso com enoxaparina 40mg/dia). ** Expulsão diferida do segundo feto 12h após o primeiro. Isolamento de *Streptococcus* spp, *Raoultella planticola* e *Enterococcus faecalis* no exame microbiológico da fibrina subcorial. Dequitação manual. O estudo histológico da placenta confirmou os achados de corioamnionite. *** O feto 2 apresentava translucência da nuca aumentada (rastreo combinado positivo), mas o casal recusou amniocentese. * Confirmado intra-operatoriamente na placenta do 1.º gêmeo. O estudo histológico da placenta do 1.º gêmeo confirmou hematoma retro-placentar. * A ecografia morfológica revelou placentomegalia, com placenta prévia central e intestino hiperecogénico. ** Pelas 29 semanas de gestação a grávida apresentou dor abdominal intensa, com suspeita de degenerescência de mioma uterino, mas recusou internamento e foi medicada em ambulatório com paracetamol, com resolução do quadro em cerca de 3 dias. *** O exame histológico da peça operatória revelou achados de placenta increta e leiomiomas uterinos com alterações de necrose isquémica. PMA: procriação medicamente assistida; FIV: fertilização *in vitro*; ICSI: microinjecção intra-citoplasmática de espermatozoide; SHEO: síndrome de hiperestimulação ovárica; PAF: polineuropatia amiloídica familiar; GnRH: hormona de libertação de gonadotrofinas; rFSH: hormona foliculo-estimulante recombinante; DGPI: diagnóstico genético pré-implantação; DPPNI: descolamento prematuro de placenta normalmente inserida; na: não aplicável.

DISCUSSÃO

O período pré-concepcional é crucial na optimização da condição médica da doente transplantada, bem como na selecção dos fármacos imunossuppressores mais adequados para a mulher grávida.¹³

A utilização de fármacos como o micofenolato mofetil e o metotrexato está contra-indicada pelo risco de teratogenicidade. Fármacos imunossuppressores como o tacrolimus e a azatioprina são preferíveis, se existir necessidade do seu uso durante a gravidez.¹⁴

As mulheres grávidas transplantadas são mais susceptíveis à infecção, devido à imunossupressão associada à gravidez e à utilização dos fármacos que visam impedir a rejeição do enxerto.¹³ Realça-se a ocorrência de corioamnionite com abortamento tardio na grávida duplamente imunossuprimida.

A utilização de técnicas de PMA em mulheres transplantadas é controversa e a informação disponível é limitada, pelo reduzido número de casos descritos. Parece não existir diferença no desfecho obstétrico e neonatal comparativamente a gravidezes espontâneas de mulheres transplantadas, cursando ambas com gestações de alto risco.¹⁵ O risco de complicações é maior após transplante renal, o que pode ser reflexo de patologia hipertensiva ou doença vascular pré-existente.¹⁵ Nestes casos, o abortamento espontâneo pode ocorrer em 40% das gravidezes e 90% das que ultrapassam o primeiro trimestre apresentam um

desfecho desfavorável.¹³

A decisão de recorrer a técnicas de PMA e a vigilância pré-natal terão de ser multidisciplinares, envolvendo as equipas de Transplantação, Medicina da Reprodução e Obstetrícia. A gravidez é mais segura 1 - 2 anos após o transplante, se houver uma boa função do enxerto, uma pressão arterial controlada e inexistência de rejeição do enxerto.¹⁴ A avaliação biopsicossocial do casal deverá conduzir à identificação de sistemas de suporte familiar, com discussão da possibilidade de diminuição da esperança de vida materna, do risco de rejeição do enxerto, que ocorre em cerca de 9% das gestações, da deterioração da função do órgão transplantado, que ocorre em 15% dos casos das grávidas transplantadas renais, do aumento de possíveis complicações da gravidez (hipertensão gestacional, pré-eclâmpsia, em 30% dos casos, restrição de crescimento fetal e nascimento de feto leve para a idade gestacional, em 20% dos casos) e complicações perinatais (prematuridade, em 45% - 60% dos casos, e hereditariedade de patologia que levou à falência do órgão).^{1,13}

O objectivo geral da PMA mantém-se: obtenção de uma gravidez preferencialmente única, com o nascimento de uma criança a termo e saudável.¹ A via de parto nas mulheres transplantadas obedece a critérios obstétricos, sendo preferencial o parto vaginal de início espontâneo.¹³ A amamentação não está recomendada pelo facto destas mulheres estarem sob a acção de fármacos excretados

Protocolo de PMA	Tratamento de PMA	Número de embriões transferidos	Resultado PMA	Número de nados vivos	Idade gestacional no parto (semanas)	Tipo de parto	Complicações / Informação adicional
Curto com antagonista GnRH e rFSH	FIV/ICSI	2	Gestação gemelar	0	na	na	SHEO* Corioamnionite** Abortamento espontâneo pelas 20 semanas***
Curto com antagonista GnRH e rFSH	ICSI com DGPI	2	Gestação gemelar	2	33	Cesariana	DPPNI#
Curto com antagonista GnRH, rFSH e letrozole	ICSI com DGPI	2	Gestação única	1	36	Cesariana	Infertilidade secundária Alteração ecográfica* Dor abdominal** Placenta increta*** Histerectomia peri-parto Laceração iatrogénica da bexiga Caterização ureteral

no leite materno e com possível toxicidade no lactente.¹³ Após o parto a contraceção hormonal é um dos métodos a considerar, não estando contraindicada nas mulheres com transplante de órgão sólido não complicado.¹³

Duas das três grávidas apresentadas conseguiram gravidezes viáveis com recurso a PMA. Apesar de se verificarem complicações materno-fetais graves, conseguiu-se o nascimento de três crianças até à data saudáveis, com inexistência de comprometimento da função dos órgãos transplantados maternos durante a gravidez e no pós-parto.

PROTECÇÃO DE PESSOAS E ANIMAIS

Os autores declaram que os procedimentos seguidos estavam de acordo com os regulamentos estabelecidos pelos responsáveis da Comissão de Investigação Clínica

e Ética e de acordo com a Declaração de Helsínquia da Associação Médica Mundial.

CONFIDENCIALIDADE DOS DADOS

Os autores declaram ter seguido os protocolos do seu centro de trabalho acerca da publicação de dados.

CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram a inexistência de conflitos de interesse na realização do presente trabalho.

FONTES DE FINANCIAMENTO

Os autores declaram que o presente trabalho não foi objecto de qualquer financiamento.

REFERÊNCIAS

- Douglas NC, Shah M, Sauer MV. Fertility and reproductive disorders in female solid organ transplant recipients. *Semin Perinatol.* 2007;31:332-8.
- Murray JE, Reid DE, Harrison JH, Merrill JP. Successful pregnancies after human renal transplantation. *N Engl J Med.* 1963;269:341-3.
- Nouri K, Bader Y, Helmy S, Ott J, Jirecek S, Tempfer CB. Live birth after in vitro fertilization and single embryo transfer in a kidney transplant patient: a case report and review of the literature. *J Assist Reprod Genet.* 2011;28:351-3.
- Lockwood GM, Ledger WL, Barlow DH. Successful pregnancy outcome in a renal transplant patient following in-vitro fertilization. *Hum Reprod.* 1995;10:1528-30.
- Furman B, Wiznitzer A, Hackmon R, Gohar J, Mazor M. Multiple pregnancies in women after renal transplantation. Case report that rises a management dilemma. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1999;84:107-10.
- Khalaf Y, Elkington N, Anderson H, Taylor A, Braude P. Ovarian hyperstimulation syndrome and its effect on renal function in a renal transplant patient undergoing IVF treatment: case report. *Hum Reprod.* 2000;15:1275-7.
- Tamaki M, Ami M, Kimata N, Tsutsui T, Watanabe Y, Saito T, et al. Successful singleton pregnancy outcome resulting from in vitro fertilization after renal transplantation. *Transplantation.* 2003;75:1082-3.
- Case AM, Weissman A, Sermer M, Greenblatt EM. Successful twin pregnancy in a dual-transplant couple resulting from in-vitro fertilization and intracytoplasmic sperm injection: case report. *Hum Reprod.* 2000;15:626-8.
- Ulug U, Mesut A, Jozwiak EA, Bahceci M. Successful pregnancy in a liver transplant recipient following controlled ovarian hyperstimulation and intracytoplasmic sperm injection. *J Assist Reprod Genet.* 2005;22:311-3.
- Fichez A, Labrousse C, Fromajoux C, Bordes A, Hadj S, Audra P, et al. Successful pregnancy outcome after in vitro fertilization in a pancreas-kidney recipient. *Fertil Steril.* 2008;90:849.e1-3.
- Norrman E, Bergh C, Wennerholm UB. Pregnancy outcome and long-term follow-up after in vitro fertilization in women with renal transplantation. *Hum Reprod.* 2015;30:205-13.
- Pietrzak B, Mazanowska N, Kociszewska-Najman B, Szymusik I, Grzechocińska B, Pazik J, et al. Successful pregnancy outcome after in vitro fertilization in a kidney graft recipient: A case report and literature review. *Ann Transplant.* 2015;20:338-41.
- Milheiras ET, Martins LB, Rodrigues R. Pregnancy in women with renal transplantation. *Acta Med Port.* 2005;18:153-8.
- López LF, Martínez CJ, Castañeda DA, Hernández AC, Pérez HC, Lozano E. Pregnancy and kidney transplantation, triple hazard? Current concepts and algorithm for approach of preconception and perinatal care of the patient with kidney transplantation. *Transplant Proc.* 2014;46:3027-31.
- Brosens I, Brosens JJ, Benagiano G. The risk of obstetrical syndromes after solid organ transplantation. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2014;28:1211-21.