

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Gravidez no Pós-Transplante Renal: a mãe, o feto e o órgão

Miguel José Nunes da Silva

M

2023



“Gravidez no Pós-Transplante Renal: a mãe, o feto e o órgão”

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOMÉDICAS ABEL SALAZAR, UNIVERSIDADE DO PORTO

Miguel José Nunes da Silva

Mestrado Integrado em Medicina

Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Universidade do Porto

migueljnsilva@gmail.com

ORIENTADORA

Josefina Maria de Sousa Santos Lascasas

Assistente Graduada do Serviço de Nefrologia do Centro Hospitalar Universitário de Santo António

Professora Associada Convidada do Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Universidade do Porto

COORIENTADORA

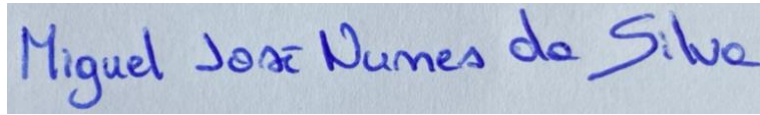
Sofia Oliveira Correia

Assistente do Serviço de Nefrologia do Centro Hospitalar Universitário de Santo António

Assistente Convidada do Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Universidade do Porto

Assinatura do Estudante

(Miguel José Nunes da Silva)

A photograph of a handwritten signature in blue ink on a light blue background. The signature reads "Miguel José Nunes da Silva" in a cursive script.

Assinatura do Orientador

(Josefina Maria de Sousa Santos Lascasas)

Assinatura do Coorientador

(Sofia Oliveira Correia)

Agradecimentos

Em primeiro lugar, desejo expressar minha profunda gratidão à Professora Doutora Josefina Lascasas, pela sua orientação competente e dedicação ao longo de todo o processo. A sua experiência e conhecimento foram essenciais para o desenvolvimento desta dissertação, e sou imensamente grato pela sua orientação constante, paciência e motivação para superar os desafios que surgiram ao longo do caminho.

Também gostaria de agradecer à Dra. Sofia Correia, pela sua contribuição sábia e valiosa e apoio durante a realização deste manuscrito. A sua disponibilidade permanente para discutir ideias foram fundamentais para o aprofundamento da pesquisa e para o alcançar da excelência acadêmica.

Agradeço, por fim, aos meus queridos familiares e amigos, cujo amor, encorajamento e suporte foram inabaláveis. As palavras de incentivo, apoio emocional e compreensão ao longo destes 6 anos, foram fundamentais para minha motivação e bem-estar. Sou grato por cada momento compartilhado, e por acreditarem em mim mesmo quando eu duvidava de mim mesmo.

Resumo

INTRODUÇÃO: As alterações fisiológicas típicas da gravidez, sobre um rim disfuncional ou transplantado, podem ter um papel limitante quer ao nível do resultado da mãe, do feto e do próprio órgão. A gravidez em doentes com doença renal crónica, principalmente em estádios avançados, associa-se a riscos muito elevados de complicações maternas e fetais. O panorama parece melhorar após transplantação, mas verifica-se, ainda, alguma incerteza e pouco conhecimento sobre os resultados maternos, fetais e do enxerto e orientação adequada deste grupo de doentes.

OBJETIVOS: Análise da literatura com definição da incidência das diversas complicações maternas, fetais e do órgão transplantado. Elaboração de esquema sistemático e orientador para a comunidade médica com indicações para avaliação pré-concepcional e vigilância durante a gravidez. E realização de um folheto informativo sobre a gravidez na doença renal crónica e após o transplante renal.

METODOLOGIA: A pesquisa bibliográfica foi efetuada na base de dados PubMed/MEDLINE, em que foram selecionados todos os artigos originais dos últimos 15 anos e escritos em língua inglesa que reportavam resultados maternos, fetais ou da gravidez com 10 ou mais gravidezes em mulheres com transplante renal.

RESULTADOS: Foram incluídos 67 artigos e analisadas 5570 gravidezes em 3929 mulheres com transplante renal, em média, com 25 anos à data do transplante e 30,5 anos à data da conceção. O intervalo entre o transplante e a gravidez foi 52,2 meses. A taxa de nados vivos de 80,1% foi inferior à população europeia, ao contrário do que aconteceu com taxa de abortamentos após as 20 semanas de gestação (5,1%). A idade gestacional média foi 34,7 semanas de gestação e o peso médio à nascença foi 2434 gramas. Complicações como pré-eclâmpsia (25,4%), parto por cesariana (68,1%), infeções na gravidez (26,5%), taxa de parto pré-termo (46,1%), baixo peso à nascença (42,5%), malformações congénitas (3 a 5%), necessidade de internamento em unidade de cuidados intensivos neonatais (24,1%) e morte perinatal ou neonatal (3 a 5%) são superiores à população geral europeia. A variação dos níveis de creatinina pré-concepcionais e pós-parto não foram significativamente distintos. A taxa de rejeição aguda durante a gravidez e pós-parto foi de aproximadamente 6,7% e taxa de perda do enxerto a 2 anos pós-gravidez, foi 7,3%, similar a grupos controlo nulíparas. A gravidez por fertilização in vitro parece ser adequada neste subgrupo. A longo prazo, o risco de evento cardiovascular materno é desprezível e a mortalidade materna foi de 17% aos 15 anos e 25% aos 20 anos, comparáveis com a população nulípara.

CONCLUSÃO: A gravidez após transplante renal pode ter excelentes resultados, com taxas de nados vivos próximas às da população geral e uma preservação da função renal na maioria das grávidas. Porém, não é isenta de riscos. Deste modo, deve ser acompanhada de uma abordagem multidisciplinar desde o período pré-concepcional até ao período pós-parto, com aconselhamento adequado e personalizado.

PALAVRAS-CHAVE: *Pregnancy Outcome, Pregnancy Complications, Maternal Complications, Fetal Complications, Birth outcome, Allograft Rejection, Graft Function, Kidney transplant, Renal transplant*

Abstract

BACKGROUND: *The physiological changes typical of pregnancy, in the case of a dysfunctional or transplanted kidney, may play a limiting role in terms of the outcome for the mother, the fetus, and the organ itself. Pregnancy in patients with chronic kidney disease, particularly in advanced stages, is associated with very high risks of maternal and fetal complications. The outlook seems to improve after transplantation, but there is still some uncertainty and limited knowledge regarding maternal, fetal, and graft outcomes, as well as appropriate management for this group of patients.*

AIM OF THE STUDY: *Review of the literature with a definition of the incidence of various maternal, fetal, and transplant-related complications. Development of a systematic and guiding framework for the medical community, providing guidelines for pre-conception evaluation and pregnancy surveillance. Creation of an informative brochure about pregnancy in chronic kidney disease and after renal transplantation.*

METHODS: *The literature search was conducted in the PubMed/MEDLINE database, selecting all original articles written in English from the last 15 years that reported maternal, fetal, or pregnancy outcomes with 10 or more pregnancies in women with renal transplantation.*

RESULTS: A total of 67 articles were included, analyzing 5,570 pregnancies in 3,929 women with renal transplantation, with an average age of 25 years at the time of transplantation and 30.5 years at the time of conception. The interval between transplantation and pregnancy was 52.2 months. The live birth rate of 80.1% was lower than that of the European population, unlike the rate of abortions after 20 weeks of gestation (5.1%). The average gestational age was 34.7 weeks, and the average birth weight was 2,434 grams. Complications such as pre-eclampsia (25.4%), cesarean delivery (68.1%), infections during pregnancy (26.5%), preterm birth rate (46.1%), low birth weight (42.5%), congenital malformations (3 to 5%), need for neonatal intensive care unit admission (24.1%), and perinatal or neonatal death (3 to 5%) were higher than in the general European population. The variation in pre-conception and postpartum creatinine levels was not significantly different. The rate of acute rejection during pregnancy and postpartum was approximately 6.7%, and the graft loss rate at 2 years post-pregnancy was 7.3%, similar to nulliparous control groups. In vitro fertilization appears to be appropriate in this subgroup. In the long term, the risk of maternal cardiovascular events is negligible, and maternal mortality was 17% at 15 years and 25% at 20 years, comparable to the nulliparous population.

CONCLUSION: *Pregnancy after renal transplantation can yield excellent outcomes, with live birth rates close to those of the general population and preservation of renal function in the majority of pregnant women. However, it is not risk-free. Therefore, it should be accompanied by a multidisciplinary approach from the pre-conception period to the postpartum period, with appropriate and personalized counseling.*

KEYWORDS: *Pregnancy Outcome, Pregnancy Complications, Maternal Complications, Fetal Complications, Birth outcome, Allograft Rejection, Graft Function, Kidney transplant, Renal transplant*

Lista de Abreviaturas

CI	<i>Confidence Interval</i>
DG	Diabetes Gestacional
DRC	Doença Renal Crónica
EUA	Estados Unidos da América
FIV	Fertilização <i>in vitro</i>
HBV	Vírus da Hepatite B
HCV	Vírus da Hepatite C
HPV	Vírus do Papiloma Humano
HTA	Hipertensão Arterial
IQR	Interquartile Range
ITU	Infeção do Trato Urinário
IV	Intravenoso
MMF	Micofenolato Mofetil
OR	<i>Odds Ratio</i>
PE	Pré-Eclâmpsia
PIGF	<i>Placental growth factor</i>
PPT	Parto Pré-termo
SD	<i>Standard Deviation</i>
sFlt1	<i>fms-like tyrosine kinase 1</i>
TFG	Taxa de Filtração Glomerular
TR	Transplante Renal

Índice

Agradecimentos	i
Resumo.....	ii
<i>Abstract</i>	iv
Lista de Abreviaturas	vi
Índice	vii
Lista de figuras	viii
Lista de tabelas.....	ix
Introdução	1
Objetivos.....	2
Definições	3
Metodologia.....	5
Resultados	6
Demografia Materna.....	6
Resultados da Gravidez.....	6
Resultados Maternos	7
Resultados Fetais	9
Resultados do Enxerto	11
Técnicas de FIV.....	12
Citologia Cervical.....	12
Discussão	13
Conclusão.....	19
Apêndice	21
Bibliografia.....	27

Lista de figuras

Figura 1 - Algoritmo de seleção dos artigos com resultados materno, fetais e obstétricos de grávidas com Transplante Renal.....	21
Figura 2 – Folheto informativo sobre Gravidez na Doença Renal Crónica (Página 1).....	22
Figura 3 – Folheto informativo sobre Gravidez na Doença Renal Crónica (Página 2).....	23
Figura 4 – Folheto informativo sobre Gravidez após Transplante Renal (Página 1).....	24
Figura 5 – Folheto informativo sobre Gravidez após Transplante Renal (Página 2).....	25

Lista de tabelas

Tabela I – Sugestão de abordagem sistemática a grávida após Transplante Renal.....	26
---	----

Introdução

A gravidez é um estado fisiológico único em que se verificam múltiplas alterações significativas da normal fisiologia¹ e que permitem que o processo de crescimento de um novo ser, decorra adequadamente e sem complicações. Muitas destas alterações são desconhecidas, tal e qual como os seus mecanismos.

As principais alterações que devem ser consideradas neste contexto, podem ser divididas em 3 sistemas distintos¹. (1) Hemodinâmico: aumento do volume circulante e diminuição da resistência vascular periférica (associado ao aumento do óxido nítrico e relaxina e resistência sistémica a vasopressores como angiotensina II), condições que conduzem ao aumento do débito cardíaco e à diminuição da pressão arterial sistémica que atinge o seu mínimo à 20ª semana de gestação¹; (2) Renal: um estado de hiperfiltração com aumento da TFG e diminuição da creatinina sérica (0,4 a 0,6 mg/dl) com o seu pico ao nível do termo¹, este mecanismo associado a alteração da permeabilidade glomerular por alteração seletiva de cargas membranares, explica um aumento da excreção de proteínas urinárias²; as estruturas tubulares sofrem também alterações, resultando na diminuição da reabsorção de glicose e de outras substâncias como ácido úrico, aminoácidos ou B2-microglobulina²; anatomicamente, verifica-se hidronefrose fisiológica e retenção urinária em 43% a 100% das grávidas por compressão mecânica dos ureteres por parte do útero aumentado e por efeitos da progesterona no relaxamento do músculo liso. Por fim, (3) Sistema imunológico inato e adaptativo: a mudança imunológica de células Th1 para Th2 e aumento de células T reguladoras são essenciais para a tolerância aos antígenos fetais, invasão do trofoblasto e consequente formação da placenta, o que perante certas doenças autoimunes pode acarretar um aumento do risco de complicações¹.

Estas alterações, sobre um rim disfuncional ou transplantado, podem ter um papel limitante quer ao nível do resultado da mãe, do feto e do próprio órgão.

A gravidez em mulheres com DRC, principalmente em estadios avançados, é um tema bastante delicado e requer uma equipa multidisciplinar de abordagem, de aconselhamento e acompanhamento por ser considerado uma gravidez de elevado risco.

Em primeiro lugar porque, a fertilidade é geralmente reduzida³. Lim, Henriquez ⁴ mostraram que estas mulheres possuíam disfunção ovárica explicada pelo distúrbio no *feedback* positivo de estrogénio na secreção de hormona libertadora de gonadotrofinas pelo hipotálamo, por ação dos níveis elevados de ureia. Esta disfunção ovárica resulta em ciclos anovulatórios irregulares

e ainda por sintomas de baixa função sexual como diminuição do desejo, da excitação, da lubrificação, do orgasmo e da satisfação^{4, 5}.

Em segundo lugar, mulheres com DRC, em comparação com mulheres grávidas sem DRC, têm um risco aumentado de desenvolver complicações maternas, da gravidez e complicações fetais, como PE, deterioração da função renal, PPT, baixo peso à nascença e um aumento da mortalidade (quer durante a gestação, quer peri-parto)¹. Numa revisão sistemática e meta-análise de 2015 que avaliou 33 artigos com 506 340 gravidezes, demonstrou-se que gravidez em doentes com DRC possuíam maior risco de PE (OR= 10,4; [95% CI], 6,3 a 17,1), risco 5 vezes superior de PPT (OR: 5,7; 95% CI, 3,3 a 10,1), risco 5 vezes superior para ser pequeno para a idade gestacional e baixo peso à nascença (OR: 4,9; 95% CI, 3,0 a 7,8), parto por cesariana (OR: 2,7; 95% CI, 2,0 a 3,5) e insucesso da gravidez (OR, 1,8; 95% CI, 1,0 a 3,1)⁶.

O panorama melhora após TR. Aproximadamente, cerca de 2% de todas as mulheres transplantadas em idade fértil engravida durante o follow-up. Cerca de 12 meses depois do transplante, a correção do eixo hipotálamo-hipófise-gónadas, repõe a função sexual e as doentes reiniciam o ciclo ovulatório e a menstruação⁷. Porém, ainda alguma incerteza e pouco conhecimento existe sobre resultados maternos, fetais e do enxerto e como orientar adequadamente este grupo de doentes que obtiveram uma nova oportunidade para completar a sua procriação.

Objetivos

O primeiro objetivo deste estudo foi a análise da literatura com definição da incidência das diversas complicações maternas, fetais e do órgão transplantado. O segundo objetivo, e perante tal informação, foi elaborar um esquema sistemático e orientador para a comunidade médica com indicações sobre o tempo ideal pós-transplante para iniciar a tentativa de conceção e ainda sugerir uma avaliação pré-concepcional e vigilância durante a gravidez orientada para estas doentes, com base nas complicações mais frequentes. Por fim, o terceiro objetivo consistiu na realização de um folheto informativo sobre a gravidez após TR, para as doentes com DRC e doentes transplantadas renais com desejo de engravidar, utilizado na consulta de pré-conceção para ajudar a esclarecer a principais questões e inseguranças.

Definições

- Hipertensão na Gravidez - pressão arterial sistólica ≥ 140 mmHg ou pressão diastólica ≥ 90 mmHg, ou ambas, medidas em duas ocasiões com 4 horas de diferença⁸;
- Hipertensão crônica - HTA diagnosticada ou presente antes da gravidez ou antes das 20 semanas de gestação; ou HTA diagnosticada pela primeira vez na gravidez e que não resolve no período pós-parto⁸;
- Hipertensão gestacional – HTA que surge após as 20 semanas de gestação, numa mulher previamente normotensa⁹;
- Pré-eclâmpsia – HTA de novo que surge após 20 semanas de gestação associada a proteinúria ou na ausência de proteinúria, associada a qualquer um dos seguintes critérios de gravidade: trombocitopenia ($< 100.000/\mu\text{L}$); disfunção hepática marcada por elevação de enzimas hepáticas (até duas vezes o limite superior da concentração normal); dor epigástrica ou no quadrante superior direito persistente grave e não explicada por diagnósticos alternativos; insuficiência renal (concentração de creatinina sérica maior que 1,1 mg/dL ou duplicação da concentração de creatinina sérica na ausência de outra doença renal); edema pulmonar; ou cefaleia de início recente não responsiva ao tratamento na ausência de diagnóstico alternativos ou sintomas visuais⁹;
- Proteinúria - Proteinúria $\geq 300\text{mg/dL}$ em amostra de urina de 24h; ou rácio proteína/creatinina $\geq 0,3$ g/g; ou $\geq 2+$ na tira-teste⁹;
- Diabetes Gestacional - Diabetes diagnosticada pela primeira vez durante a gravidez e controlada apenas com alterações do estilo de vida ou com tratamento farmacológico, insulina ou agentes antidiabéticos¹⁰;
- Anemia na Gravidez – Hemoglobina e hematócrito inferior 11 g/dL e 33%, respetivamente, no primeiro trimestre; 10,5 g/dL e 32%, respetivamente, no segundo trimestre; e 11 g/dL e 33%, respetivamente, no terceiro trimestre¹¹;
- Parto pré-termo - parto entre as 20+0 semanas de gestação até às 36+6 semanas de gestação¹²;
 - Partos prematuros precoces - parto até às 33+6 semanas de gestação;
- Abortamento espontâneo - morte fetal até às 20 semanas de gestação¹³;
- Natimorto – morte fetal após às 20 semanas de gestação ou superior¹⁴;

- Morte perinatal - morte nas primeiras 24 h após o nascimento¹⁵;
- Morte neonatal - morte nos primeiros 28 dias após o nascimento¹⁵;
- Pequeno para a idade gestacional - peso ao nascimento < percentil 10 para a sua idade gestacional¹⁶;
- Baixo peso ao nascimento - peso <2.500 gramas após o nascimento¹⁶;
- Malformação congénita - Anormalidade ou anomalia congénita estrutural ou funcional que decorre no período intrauterino e que pode ser diagnosticado antes do nascimento, no nascimento ou mais tarde na vida¹⁷;
- Rejeição Aguda do enxerto – deterioração aguda na função do enxerto associada a alterações histopatológicas específicas, com necessidade de confirmação por biópsia renal¹⁸;
- Perda do Enxerto – disfunção irreversível da função do enxerto que não responde ao tratamento imunossupressor e necessidade de retomar terapia de substituição da função renal¹⁹;

Metodologia

A pesquisa bibliográfica foi efetuada na base de dados PubMed/MEDLINE, em que foram selecionados todos os estudos observacionais (prospetivos ou retrospectivos), series de casos publicados nos últimos 15 anos e escritos em língua inglesa, com as seguintes palavras-chave: *Pregnancy Outcome, Pregnancy Complications, Maternal Complications, Fetal Complications, Birth outcome, Allograft Rejection, Graft Function, Kidney transplant, or Renal transplant*.

Foi incluído qualquer estudo observacional, series de casos que reportava resultados maternos, fetais ou da gravidez com 10 ou mais gravidezes em mulheres com TR. Neste contexto, foram excluídos todos os artigos que incluíam mulheres unicamente com DRC sem TR, mulheres com transplante multi-orgânico ou doentes oncológicos. Foram ainda excluídos artigos que avaliavam os efeitos teratogénicos do micofenolato de mofetil ou de outros fármacos (Figura 1).

De cada artigo analisado foram extraídas as seguintes informações: demografia materna (número de mulheres com TR, idade materna média aquando o transplante e idade materna média na data da conceção, intervalo médio entre o TR e a gravidez e período médio em diálise até ao transplante); resultados da gravidez (número de nascimentos vivos, aborto espontâneo e induzido, natimorto, morte neonatal e gravidez ectópica); resultados maternos (número de mulheres com hipertensão crónica, hipertensão gestacional, pré-eclâmpsia, proteinúria, diabetes mellitus gestacional, anemia materna e infeções durante o período gestacional e número de cesarianas), resultados fetais (duração média da gestação, número de nascimentos prematuros, peso gestacional médio, número de fetos com baixo peso à nascença, e número de fetos pequenos para a idade gestacional ou com restrição de crescimento intra-uterino, número e caracterização de malformações congénitas); e resultados do enxerto renal (nível de creatinina sérica média pré-conceção, durante e pós-gravidez, número de rejeições agudas durante a gravidez e pós-gravidez e falha do enxerto durante a gravidez e pós-gravidez). O cálculo das taxas apresentadas foi realizado através da média dos resultados obtidos.

Resultados

Demografia Materna

Como resultado da pesquisa, 154 artigos foram selecionados para análise. Após exclusão dos artigos que não cumpriram os critérios definidos, foram incluídos 67 artigos. A maior parte dos estudos foram realizados na Europa (n= 40), mas também na América da Norte (n=10), Ásia (n=6), América do Sul (n=3), Oceânia (n=3), Médio Oriente (n=3) e África (n=1). Foram analisadas um total de 5570 gravidezes de 3929 mulheres com TR. A idade materna média à data do transplante foi aproximadamente de 25 anos e à data da concepção foi próximo dos 30,5 anos. A duração média da terapêutica de substituição da função renal previamente ao transplante foi 25,1 meses. Por fim, o intervalo de tempo entre o transplante e a gravidez foi de aproximadamente 52,2 meses.

Resultados da Gravidez

Num total de 5570 gravidezes, 4473 resultaram em nados vivos, o que equivale a uma taxa de 80,1%. Verificou-se 8,9% de abortamentos induzidos; 11,4% de abortamentos espontâneos; e 5,1% de natimortos. A percentagem de nados vivos nesta revisão foi inferior à da população geral europeia (80,1% vs 95-98%, por dados do Eurostat). Quando avaliada por regiões geográficas, grávidas com TR mostram taxas de nados vivos bastante favoráveis, 75%, nos EUA²⁰; 91% no Reino Unido²¹; 79,4% em Portugal²²; 76%, na Austrália e Nova Zelândia²³; 74%, no Médio Oriente²⁴; 70,7%, na Coreia do Sul²⁵; 81%, na China²⁶; e 72,5%, no Uruguai²⁷. As variáveis que se associaram a uma redução do sucesso da gravidez foram o aumento da idade materna (OR: 0,6; 95% CI, 0,5 a 0,9; P=0,003), entre os 20 e 40 anos; um intervalo entre a transplantação e gravidez inferiores a 1 ano [taxa de nados vivos: 39% (intervalo < 1 ano) vs 72% (intervalo entre 1 a 3 anos)]²³; e maior índice de massa corporal ($17,3 \pm 2,5$ vs $18,9 \pm 3,8$ kg/m², P=0,023).²⁸

Similarmente, quer o aborto induzido, quer o aborto espontâneo antes das 20 semanas de gestação, apresentaram frequências iguais ou inferiores à população geral dos países pertencentes ao continente Europeu, 8,9% vs 21,1%²⁹ e 11,4% vs 12-15%¹³, respetivamente. Contrariamente, o aborto espontâneo após as 20 semanas de gestação mostrou-se superior à média destes países (5,1% vs 0,25%)³⁰. Quanto à gravidez ectópica, são poucos os estudos que relatam a sua frequência, porém, é estimada como aproximadamente 3% das gravidezes^{31, 32}.

Resultados Maternos

Doenças Hipertensivas

A taxa de HTA pré-concepcional foi de 43,0%, de PE 25,4% e de proteinúria significativa rondou os 28,6%. A taxa de PE é significativamente superior à população em geral (25,4% vs 3,4%)³³. O mesmo se verificou com a taxa de HTA pré-concepcional (43,0% vs 0,9 a 1,5%)³⁴ e taxa de proteinúria significativa (28,6% vs 8%)³⁵. Em Majak, Sandven ³⁶, num estudo coorte retrospectivo de todas as gravidezes na Noruega entre 1969 e 2013, descreveram que o risco de PE em mulheres com TR é 6 vezes superior ao da população não transplantada (OR: 6,1, 95% CI 3,2 a 11,6; P <0,001), sendo que mais de 50% destas mulheres tem diagnóstico de PE de início precoce (<34 semanas), e que apresentam resultados e prognósticos mais severos. Majak, Reisæter ³⁷ procuraram, depois, definir fatores preditores de PE nestas mulheres. Concluíram, assim, que os principais fatores de risco para PE foram HTA crónica (OR: 5,1; 95% CI, 2,5 a 10,2; P<0,001); creatinina séria elevada no início da gravidez (OR: 5,8; 95% CI, 1,9 a 17,6; P = 0.002); e história de PE numa gravidez prévia ao TR (OR: 3,3; 95% CI, 1,4 a 7,4; P = 0.005), com risco cumulativo se presentes em simultâneo (1 fator presente – frequência de 45% a 59% de PE, 2 fatores presentes - subiu para 80 a 87%, e 3 fatores presentes - >96%). Outros fatores relacionados foram a idade materna avançada, diabetes mellitus tipo 1 ou 2 e/ou regime de imunossupressão²⁵.

Cesariana

A taxa de partos por Cesariana nesta revisão é 68,1%. No estudo coorte retrospectivo da população norte americana com DRC em estadio terminal ou transplantada renal, Oliverio, Bragg-Gresham ³⁸, reportou que 50,6% dos partos de mulheres com TR foram por cesariana. Majak, Sandven ³⁶, verificou o mesmo resultado, definindo que o risco de parto por cesariana nesta subpopulação é 4,14 vezes superior ao da população geral (OR: 4,1; 95% CI, 2,6 a 6,7; P <0,001). Adicionalmente, mais de 50% das cesarianas nestas grávidas são classificadas como emergentes ou urgentes (qualquer situação que ameace a vida da grávida ou do feto)²¹. De entre as principais indicações para o parto por cesariana destacam-se a história de cesariana prévia, sofrimento fetal - restrição de crescimento fetal ou evidência de hipóxia fetal, doenças hipertensivas da gravidez (agravamento da HTA ou PE), deterioração da função renal e apresentação anormal^{21, 39, 40}.

Anemia Materna

Quanto à anemia materna, a maioria dos estudos é unânime e relata uma frequência entre 50% e 70%. Oliverio, Bragg-Gresham ³⁸ com 68,3%; e Rocha, Cardoso ⁴¹ com 48% das gestações (n=16), sendo que parte das doentes necessitaram de eritropoietina pela primeira vez (n=6; 37,5%), aumento da dose prescrita (n=1; 6,1%) ou transfusão de concentrado eritrocitário (n=3; 18,7%).

Diabetes Mellitus

Os resultados da diabetes gestacional são ainda dispare e inconclusivos. A frequência obtida nesta revisão varia entre os 3% e os 8%. Num estudo coorte, Bramham, Nelson-Piercy ²¹, compararam os resultados da gravidez de mulheres com TR com os da população geral britânica. Apesar da DG ser superior nesta subpopulação (3% vs 2%), o resultado não foi estatisticamente significativo. Arab, Oddy ⁴², num estudo similar com a população norte americana, verificaram uma frequência superior de DG nas grávidas com TR em comparação com o grupo controlo, 8,8% e 5,2%, respetivamente, novamente sem valor estatisticamente significativo.

Infeções

Na generalidade, a frequência média de episódios de infeção durante a gravidez foi de 26,5%. A grande maioria dos episódios infecciosos foram ITUs, seguido de infeções virais e corioamnionites. No continente europeu, Candido, Cristelli ⁴³, com 23% e Kennedy, Hussein ⁴⁴, com 24%; Na américa do sul, Orihuela, Nin ²⁷, com 12,5% e Tebet, Kirsztajn ⁴⁵, com 42%; e Asia, Xu, Han ⁴⁶, com 16% das grávidas. Sem qualquer registo de complicações associadas.

Resultado de Complicações Maternas a longo prazo

Majak, Reisæter ⁴⁷, realizaram um estudo coorte na população norueguesa com o objetivo de perceber se mulheres com TR que engravidaram têm maior risco a longo prazo de doença cardiovascular, em relação à mesma população que não engravidou. Foram acompanhadas 650 mulheres, 124 engravidaram pelo menos uma vez e 526 nunca engravidaram, durante um total de 14,5 anos. Concluiu-se que o risco de evento cardiovascular é igual nos dois grupos (OR: 0,7; 95% CI, 0,3 a 1,6; P = 0,405). A mortalidade materna após nado vivo e com função do enxerto renal adequada foi de 17% (95% CI, 12 a 22%) aos 15 anos e 25% (95% CI, 19 a 32%) aos 20 anos, comparáveis com a população nulípara^{48, 49}.

Resultados Fetais

Peso e Idade

A idade gestacional média foi 34,7 semanas de gestação e o peso médio à nascença foi 2434 gramas (g). Nesta revisão, a taxa de PPT foi de 46,1%, com valores compreendidos entre 16,1%⁵⁰ e 68,8%⁵¹. No estudo coorte da população britânica, Bramham, Nelson-Piercy ²¹, relataram uma taxa de prematuridade superior à população em geral (52% vs 8%, respectivamente) e definiram que o risco de prematuridade é 12 vezes superior (OR: 12,6; 95% CI, 8,5 a 18,6). Contudo, Majak, Sandven ³⁶ reportaram um risco inferior, mas ainda assim significativo (OR: 4,5, 95% CI, 2,1 a 9,3; $P < 0.001$). Na população italiana, verificou-se uma relação similar, e ainda mais significativa quando considerado a taxa de prematuridade precoce (22,2 vs 0,9%; $P < 0,001$)⁵².

Esta análise sistemática revelou que cerca de 42,5% tinham baixo peso ao nascimento, e 11,2% com peso $< 1500g$. No período intrauterino, 20% dos fetos apresentavam-se pequenos para a idade gestacional. Em comparação com a população geral australiana, o peso médio à nascença é substancialmente inferior, 2434g vs 3358g, e a taxa de recém-nascidos de baixo peso e de muito baixo peso é bastante superior, 42,5% vs 7% e 11,17 vs 2%, respectivamente²³. Bramham, Nelson-Piercy ²¹ verificaram o mesmo na população britânica e definiram um risco 12 vezes superior (OR: 11,6, 95% CI, 7,8 a 17,1) de recém-nascido de baixo peso à nascença e um risco 3 vezes superior de fetos pequenos para a idade gestacional (OR: 2,9, 95% CI, 1,9 a 4,6). Grávidas pós-transplante com PE têm recém-nascidos com idade gestacional média e peso médio ao nascimento inferiores em relação a sem PE (34,1 [IQR: 32,7 a 36,0]semanas vs 36,4 [IQR: 33,8 a 38,0]semanas; $P = 0,005$) e (2016 [SD 1060]g vs. 2418 [SD 823]g; $P = 0,12$), respectivamente⁵³ e risco 9,2 vezes superior de parto prematuro ($P < 0,001$)³⁷.

Para TFG $< 50\text{mL/min/1,73m}^2$ verificou-se maior frequência ($P = 0,001$) e maior risco de PPT (OR: 1,9; 95% CI, 1,2 a 2,9) e de baixo peso à nascença (OR: 1,7; 95% CI, 1,1 a 2,7; $P = 0,008$)²⁷. Também, o intervalo entre o transplante e a gravidez mostrou influenciar os resultados, sendo que intervalo > 24 meses possuía taxa de prematuridade de 45,8% e peso médio de 2480 gramas, enquanto intervalo < 24 meses supera os 55% e apenas 2284,5 gramas de peso à nascença⁵⁴.

Malformações

A presença de malformações congénitas variou entre 3% e 5%. São maioritariamente malformações congénitas minor, como lábio leporino, microtia, anquiloglossia, fissura anal ou luxação congénita do joelho^{25, 40, 55}. As malformações congénitas major são geralmente identificadas precocemente na gravidez e a gravidez é terminada. Em contraposição, Egerup, Carlson⁵⁶ realizaram um estudo coorte controlado que procurou investigar o risco de complicações e malformações neonatais em crianças que resultaram de gravidez em mulheres transplantadas renais. Foram comparados 2 grupos, 124 crianças que nasceram de mães transplantadas e 1231 crianças de mães não-transplantadas da população dinamarquesa. Os resultados mostraram um risco superior de malformações (OR 1,9; 95% CI, 1,2 a 3,4), sendo que 50% destas eram de origem cardíaca, principalmente septal. Para além disso, concluíram que o risco de hospitalização por infeção (quer precoce, quer tardia) é quase 2 vezes superior (OR 1,7; 95% CI, 1,3 a 2,1) ao grupo de crianças de mães não-transplantadas.

Internamento em Unidade de Cuidados Intensivos Neonatais

A frequência média de nados vivos com necessidade de internamento em cuidados intensivos neonatais foi 24,1%. Percentagem também verificada por Hortu, Ari³⁹, com variação entre 13,4%⁴⁰ e 45,4%⁵⁷.

Morte Perinatal e Neonatal

Coscia, Constantinescu²⁰, nos dados do *National Transplantation Pregnancy Registry* nos Estados Unidos da América, reportaram 1,4% de mortes perinatais e neonatais. López, Martínez⁵⁸, Orihuela, Nin²⁷, e Gosselink, van Buren⁵⁹ reportaram valores mais elevados, 5%, 2,5% e 3%, respetivamente. Estes resultados foram bastante superiores à taxa na população geral europeia, que ronda os 0,3%⁶⁰. Um dos principais condicionantes envolvidos nestes resultados foi a função renal previa à gravidez^{24, 49}, na qual, níveis de creatinina sérica pré-concepcional superiores a 1,7 mg/dL estavam associados a 20% de morte peri/neonatal em comparação com 3,5% se inferior a 1,7 mg/dL²⁴. Outro fator importante é a presença de doenças hipertensivas na gravidez^{37, 49}, na qual, num estudo comparativo entre grávidas com e sem patologia hipertensiva foi verificado que existia um risco 9 vezes superior de morte perinatal (OR: 9,5; 95% CI, 1,1 a 84,7; P = 0,04) quando limitado doentes com HTA crónica³⁷.

Resultados do Enxerto

Função Renal, Rejeição Aguda e Perda do Enxerto

Nesta revisão, a função renal foi sistematicamente avaliada pela medição da creatinina sérica. Caracteristicamente, verificaram-se as alterações esperadas na gravidez previamente descritas, com diminuição da creatinina sérica entre o 1º e 2º trimestres e uma subida, para o valor prévio, no 3º trimestre. Neste sentido, a variação entre os níveis de creatinina pré-concepcionais e pós-parto não se mostraram significativamente distintos^{39,48, 53,61,62}.

A taxa de rejeição aguda durante a gravidez e pós-parto foi de aproximadamente 6,7%, registo similar à incidência de rejeição aguda no primeiro ano pós-transplante em grupos controlos (7,9%)⁶³. Quanto à taxa de perda do enxerto e necessidade de regresso à terapêutica de substituição da função renal, verificou-se muita heterogeneidade de *follow-up*, porém a 2 anos pós-gravidez, a incidência aproximou-se dos 7,3%, similar a grupos controlo⁵³. Em Schwarz, Schmitt⁴⁹, descreveram que a percentagem de perda de função renal 3 a 4 meses após o parto estava correlacionada com a função renal pré-concepcional ($R = 0,243$; $P = 0,04$) e que uma maior queda da função renal ao longo da gravidez correlaciona-se com a falência do enxerto mais precocemente ($R = -0,47$; $P = 0,001$). Apesar de muita diversidade de *cut-offs* definidos, Coscia, Constantinescu²⁰ conclui que creatina sérica $>1,3$ mg/dl e $>1,6$ mg/dl associava-se a risco 3 e 7,4 vezes superiores de perda de enxerto em 5 anos, respetivamente. Contudo, o impacto na função renal mostrou ser estatisticamente superior quando coexiste HTA crónica⁶⁴. A proteinúria é também um preditor independente⁶⁵, no qual níveis $>0,5$ g/dia mostraram-se deletérios e associados a risco 3 vezes superior de perda do enxerto (OR: 2,3; 95% CI, 1,8 a 3,0; $P < 0,0001$)⁶⁶. O intervalo transplante-gravidez manteve alguma discordância entre autores, Alfi, Al-essawy⁶⁷ e Rose, Gill⁶⁸ verificaram aumento do risco de falência do enxerto quando a gravidez ocorre nos primeiros 2 anos após o transplante, porém Stoumpos, McNeill⁵³ e Vannevel, Claes⁶⁹ não identificaram qualquer associação no mesmo período de *follow-up*.

No sentido de perceber se o desenvolvimento de PE assume risco de desenvolvimento de maus resultados para o órgão transplantando, num estudo de coorte retrospectivo multicêntrico internacional, Vannevel, Claes⁶⁹ avaliaram um total de 52 mulheres, 38% com PE. Em mulheres com PE verificou-se uma queda $10,7$ -mL/min/ $1,73$ m² maior na TFG entre a concepção e o parto, em comparação com grávidas sem PE. Porém, este resultado não se mostrou estatisticamente significativo ($P = 0,2$). E quando analisado num *follow-up* médio de 5,6 anos, a variação na TFG entre a concepção e o último follow-up foi similar em ambos os grupos. O mesmo se concluiu na incidência

de perda de enxerto. Assim, verificou-se não existir associação entre disfunção renal a longo prazo ou mesmo perda de enxerto em mulheres com PE.

Técnicas de FIV

Em situação de suspeita de infertilidade, quando o casal tem relações sexuais regulares há mais de 1 ano e não engravidou, podem ser considerados métodos de FIV. Norrman, Bergh ⁷⁰ realizaram um estudo retrospectivo das gravidezes da população sueca com TR, sendo que 7 gravidezes foram realizadas por meios de fertilidade assistida (grupo FIV) e 199 concebidos de forma espontânea (grupo CE). A PE foi de 14,3% no grupo FIV comparada com 23,6% no grupo CE. No grupo FIV, o PPT e nascimento pequenos para a idade gestacional foram 28,6% e 14,3%, respetivamente, em comparação com 48,5% e 21,2% do grupo CE.

Citologia Cervical

Num estudo coorte retrospectivo unicêntrico com 129 mulheres com terapêutica dialítica e posteriormente com TR, Chakhtoura, Meunier ⁷¹ identificaram, que mulheres transplantadas, apresentaram um aumento da inflamação cervical (33% após TR vs 17% no período dialítico vs 0,8% antes da necessidade de diálise) ($P < 0,05$); um aumento da frequência de condilomas (13,6% vs 3,1% sem doença renal avançada ($P = 0,005$)) e (13,6% vs 4,5% durante diálise ($P = 0,03$)); e ainda, um aumento de neoplasia intraepitelial cervical em relação à população saudável (12,6% vs 2,3%; $P = 0,003$). Um outro estudo coorte da população australiana mostrou um risco 6 vezes superior de cancro associado à infeção por HPV, principalmente cancros anogenitais, no pós-transplante ($OR = 5,9$; CI 95%, 3,9 a 8,7). Sendo que este risco se dissolvia quando se iniciava novamente a terapêutica de substituição da função renal e se interrompia a imunossupressão⁷².

Discussão

A grávida com DRC em estadio avançado, para além de apresentar fertilidade reduzida, apresenta também resultados quer maternos quer fetais desfavoráveis. Após o TR, o cenário melhora. O eixo hipotálamo-hipófise-gonadas é restituído e a fertilidade recupera em meses. Porém, como descrito previamente, a gravidez não deixa de ser isenta de complicações. Como tal, é imprescindível um acompanhamento desta mulher desde o período pré-concepcional até ao período pós-parto. Numa consulta pré-concepcional ao casal, que deve ser multidisciplinar (obstetra, nefrologista, e outra especialidade medica que seja adequada à situação individual) devem ser esclarecidas as dúvidas e explicados os riscos para a futura mãe, o órgão e o feto, disponibilizando toda a informação. Avancamos com uma proposta de folhetos informativos, que estão ilustrados nas Figura 2 e Figura 3.

O aconselhamento sobre os diferentes métodos contraceptivos é essencial, pois este deve ser iniciado antes do transplante, dado que no período peritransplante, a fertilidade é restituída, mas não é o momento ideal para a gravidez. Em mulheres pós-TR sem complicações devem ser recomendados métodos contraceptivos combinados e métodos de contraceção reversíveis de longa duração, como injeção de acetato de medroxiprogesterona, implantes subdérmicos ou dispositivos intrauterinos. Dado o risco aumentado de condilomas, neoplasia intraepitelial cervical e até mesmo de cancro anogenital é essencial que na consulta pré-concepcional seja recomendado a realização de um correto exame ginecológico e citologia cervico-vaginal com o seu devido *follow-up*.

A gravidez na subpopulação de mulheres com TR mostrou resultados muito positivos no que concerne à taxa de nados vivos, apesar de se manter inferior ao da população em geral. Os valores obtidos resultados verificados nesta revisão são ligeiramente superiores aos encontrados em revisões prévias. As razões podem dever-se ao facto, dos artigos incluírem, no cálculo desta taxa, apenas gravidezes que atingiram o 2º trimestre e verificar-se uma melhoria dos cuidados de saúde e acompanhamento destas grávidas nos últimos anos. Os principais fatores preditores que se associam a uma gravidez bem-sucedida foram a idade materna mais baixa, intervalo entre a transplantação e a gravidez superior a 1 ano²³; e menor índice de massa corporal²⁸.

A perda precoce fetal, quer por aborto induzido quer por aborto espontâneo, tem causas similares e incluem: anomalias congénitas; conceção sob MMF⁵¹; intervalo reduzido entre transplante e conceção^{25,48}; e disfunção renal importante com HTA e proteinúria significativas⁴⁹. O que também pode explicar a elevada taxa de perda fetal após as 20 semanas de gestação, em relação à população em geral. A informação sobre a gravidez ectópica é muito reduzida, pois grande parte dos artigos incluídos nesta revisão não a abrangem na sua avaliação. A sua prevalência na

população em geral varia entre 1 e 2%⁷³, similar à obtida nesta revisão, não representando um aumento do seu risco nesta subpopulação. A gravidez ectópica pode ser explicada pelos procedimentos cirúrgicos abdominais prévios e eventual diálise peritoneal que alteram a normal anatomia abdominal²⁶.

Uma das complicações maternas mais frequentes na gravidez é a doença hipertensiva materna. A frequência elevada de HTA crónica é expectável nestas mulheres com TR pela multiplicidade de fatores que estão intrínsecos à transplantação e alteração da função renal, como o tipo de imunossupressão (inibidores da calcineurina e corticosteroides), a função do enxerto e a presença de rim nativo (responsável pela produção de renina)⁷⁴. A elevada frequência de HTA na gravidez e proteinúria pré-existente torna o diagnóstico diferencial entre PE sobreposta e disfunção do enxerto renal muito difícil de realizar^{49,75}. Este diagnóstico é crucial pelo impacto no prognóstico materno e fetal e pode ser auxiliado por biomarcadores como o rácio entre sFlt1 e PIGF, que mostrou ter um valor preditivo negativo valorizável⁷⁶.

Muitos autores procuraram definir fatores preditores de PE com o objetivo de identificar indivíduos em risco e permitir um diagnóstico precoce. A presença de HTA crónica ou creatinina sérica elevada no início da gravidez associa-se a um risco 5 vezes superior de PE³⁷. Outros fatores são história de PE numa gravidez prévia ao TR³⁷, idade materna avançada, diabetes tipo 1 ou 2 e/ou regime de imunossupressão²⁵. A urgência do diagnóstico precoce e abordagem atempada prende-se com os malefícios materno-fetais desta patologia que, no seio materno pode evoluir para eclâmpsia ou causar síndrome de HELLP, coagulação intravascular disseminada, falência hepática, acidente vascular cerebral (isquémico ou hemorrágico) e morte materna, e apresentar um risco elevado de PPT, baixo peso à nascença e morte perinatal⁷⁷. A abordagem destas grávidas, pelo risco comprovado de PE, deve iniciar-se precocemente (idealmente até às 16 semanas de gestação) com aspirina em baixa dose, em profilaxia, e suplementação de cálcio^{37, 75, 78}, seguido de um acompanhamento intensivo da pressão arterial, doseamento dos níveis de creatinina sérica e proteinúria⁷⁸ e um adequado estudo analítico.

As orientações atuais recomendam a realização de parto vaginal na população transplantada⁴³, idealmente entre as 38 e 40 semanas de gestação⁷⁹. Porém, a evidência aponta que o risco de parto por cesariana é 4 vezes superior ao da população não transplantada. A razão desta frequência aumentada deve-se à maior frequência das principais indicações deste procedimento, como a presença de doenças hipertensivas da gravidez e situações de sofrimento fetal. Para além disso, outros fatores de risco para parto por cesariana são a obesidade materna, ganho excessivo de peso ou DG (frequentemente associados à corticoterapia utilizada na

imunossupressão destas doentes)³⁸. O parto por cesariana é um procedimento, na generalidade, seguro e sem grandes complicações, porém requer um cuidado extra em mulheres com TR devido ao risco de lesão do ureter ou do órgão transplantado que se localiza na região pélvica³⁹.

A anemia na gravidez é particularmente elevada nesta população, em relação à população em geral (50-70% vs 36,8%⁸¹). São múltiplas as causas que a justificam, como diminuição da produção de eritropoietina (por algum grau de insuficiência renal), o uso de fármacos mielossupressores, hiperparatiroidismo secundário, contexto de infeção crónica ou aumento das necessidades de ferro e de ácido fólico. Segundo o *American College of Obstetricians and Gynecologists*, é recomendada suplementação de ferro em baixa dose no primeiro trimestre¹¹. Porém, esta população pode necessitar de terapêutica adicional com eritropoietina ou até transfusão de concentrado eritrocitário. A transfusão deve ser sempre em último recurso, pelos riscos inerentes de aloimunização, doenças transmitidas pela transfusão, reação hemolítica transfusional e hipercalcemia. Assim, a transfusão deve ser considerada apenas num grupo selecionado de doentes para diminuir os riscos associados de PPT, restrição de crescimento e malformações fetais⁸².

Nesta revisão, tal como na restante literatura, os resultados são insuficientes para definir-se a existência de um risco superior de DG em mulheres com TR. Os dados são pouco valorizáveis pela heterogenicidade da população em estudo e até mesmo pelos critérios de diagnóstico utilizados. Porém, os inibidores da calcineurina (tacrolimus) e corticoides possuem um importante efeito diabetogénico conhecido que podem explicar uma tendência a maior frequência de DG⁵¹. Hebral, Cointault⁸³, identificaram que o diagnóstico de DG foi significativamente superior em doente com terapêutica com tacrolimus (35%), quando comparado com ciclosporina (7,7%). Pelo que recomenda que, em mulheres com fatores de risco para o desenvolvimento de DG, a escolha preferencial deve ser a ciclosporina.

Os resultados apontam para um maior risco infeccioso nesta população^{51,84}, principalmente ITUs, quer seja cistite ou pielonefrite aguda. Tal pode ser justificado, pelas alterações anatómicas (refluxo vesicouretral, hidronefrose pós-transplante e hidronefrose associada à gravidez), aumento fisiológico da excreção de glicose e ainda pela terapêutica imunossupressora⁵¹. Os riscos para a gravidez e o impacto já conhecido, sobre a função renal, requerem atuação precoce com a avaliação analítica urinária mais frequente e uso de antibioterapia profilática^{42, 45}. Devem ainda ser consideradas, perante o estado imunossupressor, infeções oportunistas como toxoplasmose, citomegalovírus, tuberculose e outras infeções como HBV e HCV que podem ter implicações graves maternas e principalmente fetais graves⁸⁵.

Já, a mortalidade materna após nado vivo e função renal adequada, aos 20 anos, é comparável ao grupo nulíparo, demonstrando que o risco de morte não aumenta com a gravidez. Estes resultados abrem uma nova visão para estas mulheres que, após o transplante, conseguem criar o seu filho até à maioridade, quando previamente, a gravidez não seria opção⁴⁸.

O risco de baixa idade gestacional e de baixo peso à nascença é muito superior à população em geral. A prematuridade é um importante fator de risco para a morbi-mortalidade fetal, quer a curto prazo, com aumento do risco de infeções, patologia respiratória, hospitalização e necessidade de internamento em unidades de cuidados intensivos neonatais, quer a longo prazo, com aumento da prevalência de doenças respiratórias crónicas ou doenças cardiovasculares⁸⁶. Uma elevada percentagem dos PPT são partos iatrogénicos por indicações maternas ou fetais⁴² e resultam em idades gestacionais baixas. Os principais fatores de risco associados ao PPT e baixo peso à nascença são a doença hipertensiva materna, proteinúria ($>0,3\text{g/dL}$), disfunção renal pré-concepcional e intervalos transplante-gravidez reduzidos.

A maior frequência de malformações pode dever-se a vários fatores: anomalias congénitas nefro-urológicas que podem ser transmitidas à descendência; a idade tardia de gravidez desta subpopulação; exposição a patologia hipertensiva da gravidez; e ainda a terapia imunossupressora de indução e manutenção que se mantém ainda como uma importante preocupação, principalmente o MMF. Num panorama geral, as crianças apresentam boa evolução de estatura e ponderal e ainda um correto desenvolvimento psicomotor²², o que permite oferecer segurança às mulheres no planeamento da gravidez. Na presença de patologia hereditária, como a doença poliquística autossómica dominante, o aconselhamento genético deve fazer parte da consulta pré-conceção multidisciplinar.

O internamento em cuidados intensivos neonatais foi superior ao da população em geral, por causas associadas à prematuridade e baixo peso à nascença, ou ainda malformações congénitas major. A mortalidade média perinatal e neonatal em grávidas transplantadas renais mostrou-se superior à população em geral, principalmente quando associado a disfunção renal previa à gravidez^{24, 49} e doenças hipertensivas na gravidez^{37, 49}. As principais causas de mortalidade são associadas à prematuridade precoce ou sépsis neonatal.

Uma das principais preocupações que surgem no planeamento da gravidez em mulheres transplantadas é o impacto que esta terá sobre o órgão transplantado. Os resultados desta revisão vão de encontro à restante literatura, e apontam que, na ausência de fatores de risco, não parece haver um atingimento da função renal significativo nem uma antecipação de episódios de rejeição aguda ou perda do enxerto durante a gravidez e nos anos seguintes. Porém, muitos são os fatores

de risco que podem contribuir para a elevação dos níveis de creatinina durante e após a gravidez e perda do enxerto. É unânime na literatura que um dos principais fatores é a função renal pré-concepcional^{87, 88}, principalmente com concentrações séricas de creatinina >1,6 mg/dl²⁰, com risco 7 vezes superior de perda de enxerto em 5 anos e ainda mais valorizável quando associado a HTA crónica⁶⁴. Também, níveis de proteinúria >0,5g/dia mostraram-se deletérios⁶⁵. PE, tipo de parto e o tipo de esquema terapêutico imunossupressor não mostraram risco significativo de falência do enxerto na população grávida em relação à população na grávida⁶⁵. Permanece ainda dúvidas sobre as implicações na função e sobrevivência do enxerto de intervalos transplante e gravidez reduzidos. A rejeição aguda durante a gravidez é comparável ao da população não-grávida. Episódio de rejeição prévia ou alteração dos níveis da terapêutica imunomoduladora são contribuintes para um risco aumentado de rejeição aguda. O diagnóstico pode ser difícil de realizar por cursar com aumento dos níveis séricos de creatinina, confundível com a elevação típica após o 2º trimestre e porque o diagnóstico diferencial com outras etiologias de lesão renal aguda está dificultado se não for possível realizar biópsia do enxerto. A realização de biópsia guiada por ecografia é segura, se não houver contra-indicação, para diagnóstico o correto. Para o tratamento pode ser usado corticosteroides em alta dose, imunoglobulina IV, plasmaferese ou anticorpos anti-linfócitos T ou anti timócitos^{7,89}

A terapêutica imunossupressora é um dos pilares essenciais da transplantação. A terapêutica de manutenção consiste frequentemente na combinação de um inibidor da calcineurina (ciclosporina ou tacrolimus), um agente anti-proliferativo (azatioprina ou ácido micofenólico) e corticosteroide sistémico. As combinações possíveis e utilizadas são múltiplas: azatioprina + tacrolimus + corticosteróides (75%) / azatioprina + ciclosporina + corticosteróides (17%) / tacrolimus + ácido micofenólico + corticosteróides (6%) / tacrolimus + corticosteróides (2%) / azatioprina + tacrolimus⁴³. Não parece haver diferenças significativas na eficácia da imunossupressão entre as diferentes combinações⁹⁰. Porém, são reconhecidos, na literatura, os evidentes efeitos teratogénicos do ácido micofenólico. Pelo que, em contexto de gravidez programada e se presente no esquema, deve realizar-se a substituição para azatioprina, 3 a 6 meses prévios à conceção; e se em contexto de gravidez não-programada, a interrupção deve ser aconselhada no momento da confirmação da gravidez⁴⁴. Aktürk, Çelebi⁹¹, num estudo retrospectivo com 14 mulheres e 18 gravidezes, procuraram comparar as doses e níveis séricos de tacrolimus em gravidezes com TR. Verificaram que as doses de tacrolimus durante a gravidez precisaram ser aumentadas para o dobro da dose pré-concepcional, no sentido de atingir o alvo terapêutico. Assim, é evidente a necessidade de um controlo adequado da dosagem da terapêutica imunossupressora, no sentido de evitar a rejeição aguda do enxerto e outras complicações associadas. Na

amamentação, a azatioprina, ciclosporina A, tacrolimus e corticosteróides são seguros e na generalidade o benefício da amamentação supera os riscos de exposição destes fármacos ao recém-nascido. Porém, por ausência de informação válida, não se recomenda a amamentação com MMF ou sirolimus⁷⁹.

As técnicas de procriação medicamente assistidas estão cada vez mais avançadas e com sucesso ascendente. Os resultados desta revisão não mostraram que a transplantação renal seja contraindicação às técnicas de procriação medicamente assistida. Os riscos permanecem similares aos previamente descritos para as gravidezes espontâneas com o acréscimo da maior incidência de partos gemelares, típica destas técnicas⁷⁰.

Conclusão

Esta revisão, que avaliou 5570 gravidezes de 3929 mulheres com TR, mostra que a gravidez após TR pode ter excelentes resultados, com taxas de nados vivos próximas às da população geral e uma preservação da função renal na maioria das grávidas. Porém, não é isenta de riscos quer maternos, quer fetais. Esta gravidez deve ser considerada de alto-risco por risco comprovado de abortamento espontâneo após as 20 semanas de gestação, PE, parto por cesariana, infecções na gravidez, e, a nível fetal por elevada frequência de prematuridade, baixo peso à nascença, malformações congénitas (com maior necessidade de internamento em unidades de cuidados intensivos neonatais ou até morte neonatal).

Como exposto nesta revisão e sugerido pelas orientações internacionais, as condições que devem estar presentes para uma gravidez de sucesso nesta subpopulação são: (a) função renal adequada (creatinina sérica $<1,5$ mg/dl); (b) ausência de proteinúria ou presença de proteinúria vestigial (proteinúria $<0,5\text{g}/24\text{h}$, idealmente $<0,3$ mg/24h); (c) ausência HTA crónica ou presença de HTA bem controlada e sem medicação teratogénica e sem atingimento dos órgãos-alvo; (d) imunossupressão não teratogénica na dosagem adequada; (e) intervalo transplante-gravidez > 1 ano. Para além disso, recomenda-se a ausência de episódios de rejeição aguda nos últimos 6 meses a 1 ano e ITUs recorrentes; e a interrupção da medicação teratogénica nas prévias 6 semanas. Qualquer uma das condições descritas se associam a complicações na gestação com resultados negativos a nível fetal, materno ou do órgão transplantado, com risco exponencialmente crescente se em associação.

Assim, a conceção deve ser planeada precocemente partir de uma abordagem multidisciplinar com um aconselhamento e acompanhamento adequados e personalizados, aliado a um boa relação médico-doente, de modo a obter um controlo e redução destes riscos e oferecer a estas grávidas uma gravidez com melhores resultados possíveis.

No futuro e no sentido de contribuir para uma evolução do conhecimento nesta temática, deve procurar-se:

1. Estandardizar as definições, para permitir um cálculo adequado das suas frequências e metodologias;
2. Realizar estudos de coorte multicêntricos de larga escala;
3. Realizar estudos aprofundados dos fatores de risco de cada um dos efeitos adversos maternos e fetais nesta subpopulação, no sentido de identificar precocemente a grávida com risco acrescido;

4. Elucidar sobre a sensibilidade e especificidade de marcadores biológicos (sFlt1 e PlGF) no diagnóstico precoce de PE;
5. Perceber a correlação entre o tipo de imunossupressão e os resultados da gravidez;
6. Realizar maior investigação em gravidezes por FIV em doentes transplantadas.

Apêndice

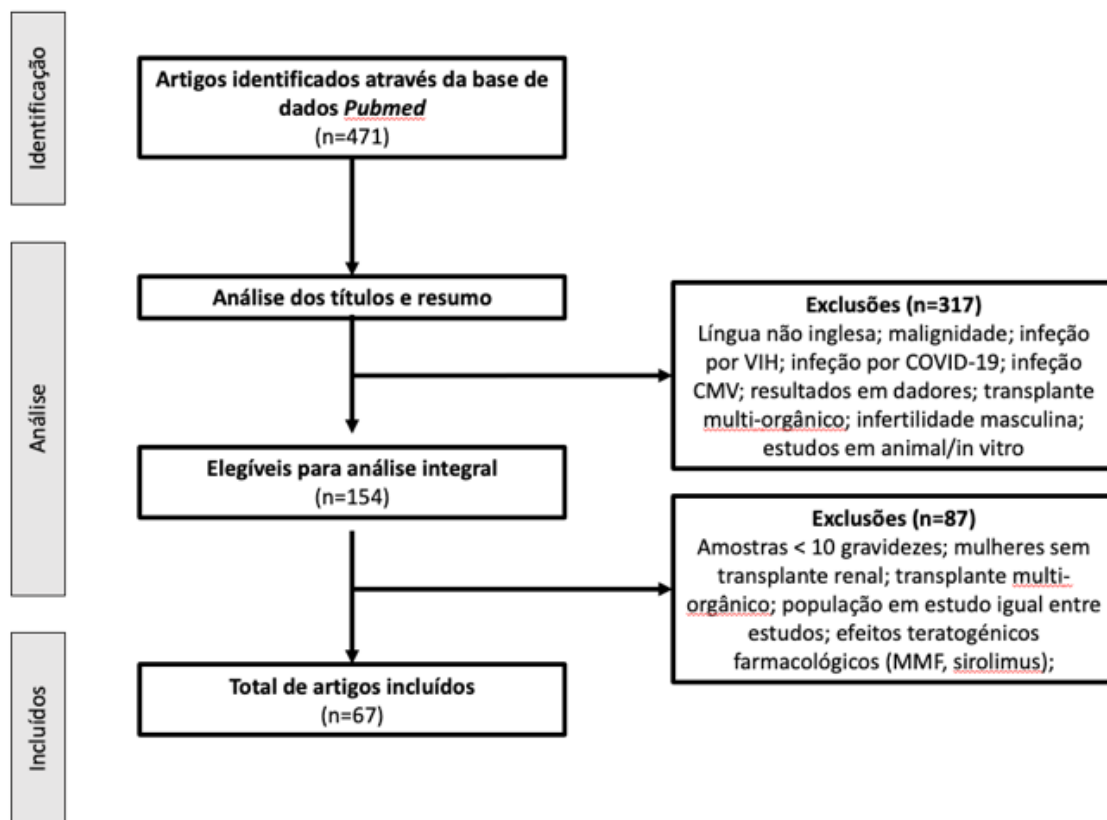


Figura 1 - Algoritmo de seleção dos artigos com resultados materno, fetais e obstétricos de grávidas com TR. Legenda: VIH, vírus de imunodeficiência humana; CMV, citomegalovírus; MMF, micofenolato de mofetil.

Quando é o melhor momento para uma mulher com doença renal crónica engravidar?

Idealmente, o melhor momento para engravidar é quando se verificam estas 3 condições:

- Estadio da DRC < 3 ou seja TFG > 60 ml/min/1,73m2, pois associa-se também a menor incidência de HTA e proteinúria;
- Estabilidade da doença de base (ex: Lúpus Eritematoso Sistémico);
- Interrupção de toda a medicação que pode provocar malformações fetais;

Quando devo ir a uma consulta de aconselhamento pré-natal?

Numa consulta de aconselhamento pré-natal são avaliados todos aspetos que relacionam a doença renal e a gravidez. Para isso, deve procurar o seu nefrologista ou obstetra para:

1. Discutir o melhor momento para engravidar;
2. Estratificar o risco da gravidez;
3. Discutir os riscos de progressão da DRC;
4. Discutir as complicações potenciais para a grávida e para o bebé;
5. Otimizar a doença de base;
6. Adaptar a medicação para evitar medicamentos contraindicados na gravidez;
7. No caso de doença renal hereditária, encaminhamento para consulta de aconselhamento genético;
8. No caso de infertilidade, encaminhamento para consulta de apoio à fertilidade;

A DRC tem uma progressão de vários anos, porém é essencial um aconselhamento nos estadios iniciais da doença pois é também o período de maior fertilidade, e menor risco para a grávida e para o bebé. Assim, deve ir a uma consulta de aconselhamento pré-natal se pretender engravidar no futuro.

AValiação do Risco e Aconselhamento Antes da Gravidez é Fundamental para Tentar Minimizar as Possíveis Complicações

Referências Bibliográficas:
<https://www.cdc.gov/kidneydisease/basics.html>
<https://www.kidney.org/atoz/content/about-chronic-kidney-disease#what-chronic-kidney-disease>
 Hladunowich, M. A. (2017). Chronic Kidney Disease and Pregnancy. Semin Nephrol, 37(4), 337-346. doi:10.1016/j.semnephrol.2017.05.005
 Hui, D., & Hladunowich, M. A. (2019). Chronic Kidney Disease and Pregnancy. Obstet Gynecol, 133(6), 1182-1194. doi:10.1097/aog.0000000000003256
 Wiles, K., Chappell, L., Clark, K., Elman, L., Hall, M., Lightstone, L., . . . Bramham, K. (2019). Clinical practice guideline on pregnancy and renal disease. BMC Nephrology, 20(1), 401. doi:10.1186/s12882-019-1560-2

DOENÇA RENAL CRÓNICA E A GRAVIDEZ

Serviço de Obstetrícia
Unidade de Medicina Materno-Fetal
Serviço de Nefrologia e Transplantação Renal
Consulta de Nefro-Obstetrícia

Figura 2 – Folheto informativo sobre Gravidez na Doença Renal Crónica (Página 1).

O que é Doença Renal Crónica?

A doença renal crónica (DRC) é a doença na qual os rins estão danificados e, gradualmente, deixam de conseguir cumprir eficazmente as suas funções, principalmente, de filtragem do sangue. Num estado mais avançado, produtos metabólicos e fluidos em excesso acumulam-se no corpo e são responsáveis por várias complicações, como: hipertensão arterial, anemia, aumento do número de infeções ou alterações no cálcio, potássio e fósforo.



O que é creatinina e proteinúria?

A doença renal crónica é diagnosticada e avaliada através de análises ao sangue e urina. Estas análises procuram identificar o aumento de certas substâncias no sangue ou na urina que sinalizam para uma função renal anormal.

- Uma das substâncias mais frequentemente avaliada é a creatinina no sangue. Um aumento dos níveis de creatinina aponta para uma diminuição da filtração do sangue, e por isso, a diminuição da função renal.



- Outra avaliação muito frequentemente realizada é a identificação de proteínas na urina (proteinúria). Nuns rins saudáveis, a maior parte das proteínas do sangue são filtradas no rim e impedidas de serem eliminadas pela urina. A elevação da quantidade de proteínas na urina é um sinal de função renal anormal.

O controlo adequado destas substâncias permite classificar o grau de disfunção renal e, assim, atuar no sentido de evitar o seu agravamento.

É possível engravidar?

Sim, é possível engravidar apesar de haver uma diminuição da fertilidade em estádios avançados da DRC. Em situações em que o casal tem relações sexuais regulares há mais de 1 ano e não engravidou, pode ainda recorrer a técnicas de procriação medicamente assistida, mediante aconselhamento adequado.



E que complicações podem ocorrer na gravidez?

A gravidez é um estado fisiológico muito particular que provoca alterações em todos os órgãos e sistemas. Ao nível renal, estas alterações são essenciais para o sucesso da gravidez, mas também contribuem para eventuais complicações. Pelo que a gravidez não está isenta de complicações.

- Progressão da Doença Renal Crónica

Em regra, quanto maior o estadio da doença renal crónica pré-gravidez, maior o risco de evoluir para estádios mais avançados.

Porém, há grávidas com função renal pré-concepcional melhor que têm uma progressão superior da doença renal, pois há outros fatores a ter em conta, como a presença/controlo da hipertensão arterial, o grau de proteinúria, a causa da doença renal crónica, entre outros.

Grau de DRC	Agravamento da Função Renal	Diálise até 1 ano após gravidez
Leve (Cr <1,4 mg/dl)	< 10%	<1%
Moderada (Cr >1,5 mg/dl)	10-15%	1-3%
Grave (Cr >2 mg/dl)	20-50%	38%

- Pré-Eclampsia

A pré-eclampsia é uma complicação da gravidez, definida como um quadro de hipertensão arterial associada a um excesso de proteínas na urina que surge após a 20ª semana de gestação. Acomete cerca de 3-7% da população geral e é substancialmente superior em grávidas com DRC (10 vezes superior).

Após o seu diagnóstico, a abordagem inclui um seguimento da gravidez mais apertado, muitas vezes com necessidade de internamento, para controlo do bem-estar materno e fetal, uso de medicação para o controlo da tensão arterial ou então, a antecipação do parto se saúde materna ou fetal colocadas em risco.



- Parto Pré-termo

Parto Pré-termo ou Prematuridade é definido como nascimento que ocorre antes da 37ª semana de gestação. Existe um risco elevado de prematuridade, em grávidas com DRC principalmente em estádios terminais da DRC.

A prematuridade caracteriza-se por uma imaturidade dos órgãos do recém-nascido, sendo um fator de risco importante para complicações, como patologia respiratória, hemorragias cerebrais ou infeções.

- Baixo Peso à nascença

Segundo a Organização Mundial de Saúde, baixo peso à nascença define-se como o peso ao nascimento < 2500g. Pode ser causada por uma incapacidade de crescimento intra-uterina, ou por prematuridade, ou ambos.

Está intimamente associada a mortalidade e/ou patologia fetal e neonatal.

Figura 3 – Folheto informativo sobre Gravidez na Doença Renal Crónica (Página 2).

- Parto Pré-termo

Parto Pré-termo ou Prematuridade é definido como nascimento que ocorre antes da 37^a semana de gestação. Entre transplantadas renais, tem uma incidência de 46%.

A prematuridade caracteriza-se por uma imaturidade dos órgãos do recém-nascido, sendo um fator de risco importante para complicações, como patologia respiratória, hemorragias cerebrais ou infeções.



- Baixo Peso à nascença

Segundo a Organização Mundial de Saúde, baixo peso à nascença define-se como o peso ao nascimento < 2500g. Pode ser causada por uma incapacidade de crescimento intra-uterina, ou por prematuridade, ou ambos. Está intimamente associada a mortalidade e/ou patologia fetal e neonatal.

Quando devo ir a uma consulta de aconselhamento pré-natal?

Numa consulta de aconselhamento pré-natal são avaliados todos aspetos que relacionam a função do novo órgão, as comorbilidades associadas e a gravidez. Para isso, deve procurar o seu nefrologista ou obstetra para:

1. Discutir o melhor momento para engravidar
2. Iniciar a anti-contraceção adequada
3. Estratificar o risco da gravidez
4. Discutir o impacto da gravidez no órgão transplantado
5. Discutir as complicações potenciais para a grávida e para o bebé
6. Adaptar a medicação para evitar medicamentos contraindicados na gravidez
7. No caso de infertilidade, encaminhamento para consulta de apoio à fertilidade

Assim, deve ir a uma consulta de aconselhamento pré-natal se pretender engravidar no futuro.



Referências Bibliográficas:

https://www.qld.gov.au/_data/assets/pdf_file/0025/108925/qkte-patient-info.pdf

<https://www.ekhuft.nhs.uk/EasySiteWeb/GatewayLink.aspx?alid=403805>

McKay, Dianne & Josephson, Michelle & Armenti, Vincent & August, Phyllis & Coscia, Lisa, . . . & Scantlebury, Velma. (2005). Reproduction and Transplantation: Report on the AST Consensus Conference on Reproductive Issues and Transplantation. American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons. 5. 1592-9. 10.1011/j.1600-6143.2005.00969.x.

Deshpande, N. A., James, N. T., Kucirka, L. M., Boyarsky, B. J., Garonzik-Wang, J. M., Montgomery, R. A., & Segev, D. L. (2011). Pregnancy outcomes in kidney transplant recipients: a systematic review and meta-analysis. Am J Transplant, 11(11), 2388-2404. doi:10.1111/j.1600-6143.2011.03656.x



TRANSPLANTE RENAL E A GRAVIDEZ

Serviço de Obstetrícia

Unidade de Medicina Materno-Fetal

Serviço de Nefrologia e Transplantação Renal

Consulta de Nefro-Obstetrícia

Figura 4 – Folheto informativo sobre Gravidez após Transplante Renal (Página 1)

É possível engravidar depois da Transplantação Renal (TR)?

Após o transplante renal, a fertilidade é reposta em apenas 12 meses. Assim, a probabilidade de ter uma gravidez bem-sucedida é superior em relação a doentes com doença renal crónica (DRC) em estadio terminal. No entanto, mantêm-se ainda riscos inerentes que devem ser considerados e discutidos na consulta de aconselhamento pré-natal.



A medicação do transplante é segura na gravidez?

Parte da medicação usada para a imunossupressão é contraindicada na gravidez, pelo risco de malformações fetais. Esta deve ser ajustada no período pré-concepcional e deve-se esperar 3-6 meses para confirmar a estabilidade da função renal com a nova medicação.



Seguro na Gravidez:

- Tacrolimus
- Ciclosporina
- Prednisolona
- Azatioprina
- Anti-hipertensivos:
 - Labetalol
 - Metildopa
 - Nifedipina

Contraindicados na Gravidez:

- Micofenolato
- Sirolimus / Everolimus
- Valganciclovir
- Cotrimoxazol
- Anti-hipertensivos:
 - Perindopril / Ramipril
 - Irbesartan / Candesartan



Qual é o momento mais seguro para engravidar após Transplante Renal?

A gravidez não é recomendada até ao 1º ano após o transplante por ser o período de maior risco de rejeição, a terapêutica imunossupressora envolver alguns medicamentos contraindicados na gravidez e por ser o período com mais infeções. Desde modo, é essencial a realização de uma anti-contraceção adequada. Assim, as condições que se associam a um melhor resultado da gravidez são:

- Ausência de rejeição no último ano;
- Função do enxerto adequada e estável (creatinina <1,5 mg/dl e proteinúria mínima ou ausente);
- Imunossupressão de manutenção em dose estável e adequada à gravidez;
- Sem infeções agudas que possam causar malformações fetais;
- Pressão arterial controlada (se necessário, com medicação adequada à gravidez);

O Rim transplantado fica em risco?

- Rejeição do rim transplantado

Rejeição do rim transplantado é definida como o agravamento da função do órgão transplantado, com aumento >20% da creatinina sérica basal ou nível de creatinina sérica aumentado para o expectável.

A gravidez pode estar associada a uma ligeira deterioração da função renal (cerca de 6,7% das gravidezes), principalmente se a função renal antes da gravidez já não era boa e se associada a outras complicações como hipertensão arterial ou perda excessiva de proteínas na urina.

Porém, se função renal preconceção for adequada (creatinina < 1,5mg/dl), não é esperada qualquer atenuação do órgão.

- Perda do Rim transplantado

O risco de perda do rim transplantado é considerado baixo (cerca de 6-8% a 2 anos), equiparável a mulheres transplantadas renais que não engravidaram.



E que complicações podem ocorrer na gravidez?

- Pré-Eclampsia



A pré-eclampsia é uma complicação da gravidez, definida como um quadro de hipertensão arterial associada a um excesso de perda de proteínas na urina que surge após a 20ª semana de gestação. Acomete cerca de 3-7% da população geral e é ligeiramente superior em transplantadas renais (25,4%).

Após o seu diagnóstico, a abordagem inclui um seguimento da gravidez mais apertado, muitas vezes com necessidade de internamento, para controlo do bem-estar materno e fetal, uso de medicação para o controlo da tensão arterial ou então, a antecipação do parto se saúde materna ou fetal colocadas em risco.

- Diabetes Gestacional

Diabetes Gestacional é um tipo de diabetes que se desenvolve durante a gravidez.

A abordagem inclui um seguimento da gravidez mais apertado, com avaliação do desenvolvimento fetal e modificações dietéticas e exercício regular com eventual necessidade de terapia com insulina.



Figura 5 – Folheto informativo sobre Gravidez após Transplante Renal (Página 2)

Tabela I – Sugestão de abordagem sistemática a grávida após Transplante Renal.

Transplantação	Pré-Concepção	Gravidez	Pós-parto
•Aconselhamento após o transplante; •Aconselhamento sobre contraceção; •Discussão sobre o intervalo entre transplante-gravidez; •Discussão sobre as condições ideais para a gravidez e discussão individualizada sobre comorbilidades presentes; •Discussão sobre potenciais riscos maternos: ○ Hipertensão de novo ou agravamento da hipertensão; ○ Pré-eclâmpsia; ○ Progressão da Doença Renal; ○ Agravamento da proteinúria; ○ Rejeição ou perda do enxerto; ○ Risco de parto por cesariana; •Discussão de potenciais riscos fetais: ○ Morte intrauterina; ○ Restrição de crescimento fetal; ○ Parto prematuro; ○ Baixo Peso à nascença; ○ internamento em unidade de cuidados intensivos; ○ Morte Neonatal;	•História clínica: determinar estado geral de saúde da mulher/casal e respetivos antecedentes pessoais e familiares; Identificação da etiologia da Doença Renal, se base imunológica, verificação a sua estabilidade clínica; •Avaliação física: peso e altura/ exame mamário / exame ginecológico; •Avaliação analítica (deve incluir marcadores de função renal e colheita de urina de 24h) e rastreios infecciosos; •Rastreio do cancro do colo do útero, se o anterior for efetuado previamente ao Transplante; •Avaliação e controlo das comorbilidades (hipertensão arterial crónica, diabetes) •Substituição de medicação anti-hipertensiva teratogénica •Substituição de medicação imunossupressora teratogénica •Revisão de toda a medicação	•Abordagem e monitorização típica do período gestacional; •Monitorização seriada da função renal e a proteinúria; •Monitorização seriada da pressão arterial; •Monitorização seriada dos níveis séricos da terapia imunossupressora e ajustar ao nível terapêutico; •Monitorização seriada do hemograma e administração de ferro conforme necessidades; •Vigilância seriada do crescimento e bem-estar fetal; •Início de Ácido acetilsalicílico a partir das 12 semanas de gestação; •Abordagem e tratamento adequado de qualquer intercorrência ou complicação;	•Abordagem e monitorização típica do período pós-parto; •Monitorização da pressão arterial; •Monitorização da função renal e análise da urina; •Revisão dos medicamentos seguros durante a amamentação; •Contraceção pós-parto: aconselhamento e métodos; •Re-juste do regime imunossupressor;

Bibliografia

1. Gonzalez Suarez ML, Kattah A, Grande JP, Garovic V. Renal Disorders in Pregnancy: Core Curriculum 2019. *Am J Kidney Dis* 2019;73(1):119-130. (In eng). DOI: 10.1053/j.ajkd.2018.06.006.
2. Cheung KL, Lafayette RA. Renal physiology of pregnancy. *Adv Chronic Kidney Dis* 2013;20(3):209-14. (In eng). DOI: 10.1053/j.ackd.2013.01.012.
3. Attini R, Cabiddu G, Montersino B, et al. Contraception in chronic kidney disease: a best practice position statement by the Kidney and Pregnancy Group of the Italian Society of Nephrology. *J Nephrol* 2020;33(6):1343-1359. (In eng). DOI: 10.1007/s40620-020-00717-0.
4. Lim VS, Henriquez C, Sievertsen G, Frohman LA. Ovarian function in chronic renal failure: evidence suggesting hypothalamic anovulation. *Ann Intern Med* 1980;93(1):21-7. (In eng). DOI: 10.7326/0003-4819-93-1-21.
5. Saglimbene V, Natale P, Palmer S, et al. The prevalence and correlates of low sexual functioning in women on hemodialysis: A multinational, cross-sectional study. *PLoS One* 2017;12(6):e0179511. (In eng). DOI: 10.1371/journal.pone.0179511.
6. Zhang JJ, Ma XX, Hao L, Liu LJ, Lv JC, Zhang H. A Systematic Review and Meta-Analysis of Outcomes of Pregnancy in CKD and CKD Outcomes in Pregnancy. *Clin J Am Soc Nephrol* 2015;10(11):1964-78. (In eng). DOI: 10.2215/cjn.09250914.
7. Kovács D, Szabó L, Jenei K, et al. Pregnancy management of women with kidney transplantation. *Interv Med Appl Sci* 2015;7(4):161-5. (In eng). DOI: 10.1556/1646.7.2015.4.5.
8. ACOG Practice Bulletin No. 203: Chronic Hypertension in Pregnancy. *Obstet Gynecol* 2019;133(1):e26-e50. (In eng). DOI: 10.1097/aog.0000000000003020.
9. Gestational Hypertension and Preeclampsia: ACOG Practice Bulletin, Number 222. *Obstet Gynecol* 2020;135(6):e237-e260. (In eng). DOI: 10.1097/aog.0000000000003891.
10. ACOG Practice Bulletin No. 190: Gestational Diabetes Mellitus. *Obstet Gynecol* 2018;131(2):e49-e64. (In eng). DOI: 10.1097/aog.0000000000002501.
11. Anemia in Pregnancy: ACOG Practice Bulletin, Number 233. *Obstet Gynecol* 2021;138(2):e55-e64. (In eng). DOI: 10.1097/aog.0000000000004477.
12. Practice Bulletin No. 171: Management of Preterm Labor. *Obstetrics & Gynecology* 2016;128(4):e155-e164. DOI: 10.1097/aog.0000000000001711.
13. Magnus MC, Wilcox AJ, Morken NH, Weinberg CR, Håberg SE. Role of maternal age and pregnancy history in risk of miscarriage: prospective register based study. *Bmj* 2019;364:l869. (In eng). DOI: 10.1136/bmj.l869.
14. Metz TD, Berry RS, Fretts RC, Reddy UM, Turrentine MA. Obstetric Care Consensus #10: Management of Stillbirth: (Replaces Practice Bulletin Number 102, March 2009). *Am J Obstet Gynecol* 2020;222(3):B2-b20. (In eng). DOI: 10.1016/j.ajog.2020.01.017.
15. Pathirana J, Muñoz FM, Abbing-Karahagopian V, et al. Neonatal death: Case definition & guidelines for data collection, analysis, and presentation of immunization safety data. *Vaccine* 2016;34(49):6027-6037. (In eng). DOI: 10.1016/j.vaccine.2016.03.040.
16. Cutland CL, Lackritz EM, Mallett-Moore T, et al. Low birth weight: Case definition & guidelines for data collection, analysis, and presentation of maternal immunization safety data. *Vaccine* 2017;35(48 Pt A):6492-6500. (In eng). DOI: 10.1016/j.vaccine.2017.01.049.

17. Guideline: Optimal Serum and Red Blood Cell Folate Concentrations in Women of Reproductive Age for Prevention of Neural Tube Defects. Guideline: Optimal Serum and Red Blood Cell Folate Concentrations in Women of Reproductive Age for Prevention of Neural Tube Defects. Geneva: World Health Organization Copyright © World Health Organization 2015.; 2015.
18. Cooper JE. Evaluation and Treatment of Acute Rejection in Kidney Allografts. *Clin J Am Soc Nephrol* 2020;15(3):430-438. (In eng). DOI: 10.2215/cjn.11991019.
19. Hamed MO, Chen Y, Pasea L, et al. Early graft loss after kidney transplantation: risk factors and consequences. *Am J Transplant* 2015;15(6):1632-43. (In eng). DOI: 10.1111/ajt.13162.
20. Coscia LA, Constantinescu S, Moritz MJ, et al. Report from the National Transplantation Pregnancy Registry (NTPR): outcomes of pregnancy after transplantation. *Clin Transpl* 2010:65-85. (In eng).
21. Bramham K, Nelson-Piercy C, Gao H, et al. Pregnancy in renal transplant recipients: a UK national cohort study. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013;8(2):290-8. (In eng). DOI: 10.2215/cjn.06170612.
22. Areia A, Galvão A, Pais MS, Freitas L, Moura P. Outcome of pregnancy in renal allograft recipients. *Arch Gynecol Obstet* 2009;279(3):273-7. (In eng). DOI: 10.1007/s00404-008-0711-7.
23. Wyld ML, Clayton PA, Jesudason S, Chadban SJ, Alexander SI. Pregnancy outcomes for kidney transplant recipients. *Am J Transplant* 2013;13(12):3173-82. (In eng). DOI: 10.1111/ajt.12452.
24. Al Duraihimh H, Ghamdi G, Moussa D, et al. Outcome of 234 pregnancies in 140 renal transplant recipients from five middle eastern countries. *Transplantation* 2008;85(6):840-3. (In eng). DOI: 10.1097/TP.0b013e318166ac45.
25. You JY, Kim MK, Choi SJ, et al. Predictive factors for adverse pregnancy outcomes after renal transplantation. *Clin Transplant* 2014;28(6):699-706. (In eng). DOI: 10.1111/ctr.12367.
26. Ying J, Li L, Zhai Y, Wang S, Li X. Pregnancy Outcomes After Renal Transplantation: A Retrospective Case Series. *Womens Health Rep (New Rochelle)* 2020;1(1):55-59. (In eng). DOI: 10.1089/whr.2019.0002.
27. Orihuela S, Nin M, San Román S, et al. Successful Pregnancies in Kidney Transplant Recipients: Experience of the National Kidney Transplant Program From Uruguay. *Transplant Proc* 2016;48(2):643-5. (In eng). DOI: 10.1016/j.transproceed.2016.03.020.
28. Itabashi Y, Ohashi Y, Muramatsu M, et al. Association Between the Fertile Period and Live Birth Post-Kidney Transplantation: A Retrospective Single-Center Cohort Study. *Transplant Proc* 2017;49(5):1068-1072. (In eng). DOI: 10.1016/j.transproceed.2017.03.026.
29. Gateway EHI. Abortions per 1000 live births. WHO Regional Office for Europe, Copenhagen, Denmark; 2019.
30. Gissler M, Durox M, Smith L, et al. Clarity and consistency in stillbirth reporting in Europe: why is it so hard to get this right? *European Journal of Public Health* 2022;32(2):200-206. DOI: 10.1093/eurpub/ckac001.
31. Akcay OF, Yeter HH, Karcaaltincaba D, Bayram M, Guz G, Erten Y. Obstetric and long-term graft outcomes in pregnant kidney transplant recipients: A single-center experience. *Clin Transplant* 2021;35(8):e14349. (In eng). DOI: 10.1111/ctr.14349.

32. Devresse A, Jassogne C, Hubinont C, et al. Pregnancy Outcomes After Kidney Transplantation and Long-Term Evolution of Children: A Single Center Experience. *Transplant Proc* 2022;54(3):652-657. (In eng). DOI: 10.1016/j.transproceed.2022.01.019.
33. Ananth CV, Keyes KM, Wapner RJ. Pre-eclampsia rates in the United States, 1980-2010: age-period-cohort analysis. *BMJ : British Medical Journal* 2013;347:f6564. DOI: 10.1136/bmj.f6564.
34. Bateman BT, Bansil P, Hernandez-Diaz S, Mhyre JM, Callaghan WM, Kuklina EV. Prevalence, trends, and outcomes of chronic hypertension: a nationwide sample of delivery admissions. *Am J Obstet Gynecol* 2012;206(2):134.e1-8. (In eng). DOI: 10.1016/j.ajog.2011.10.878.
35. Fishel Bartal M, Lindheimer MD, Sibai BM. Proteinuria during pregnancy: definition, pathophysiology, methodology, and clinical significance. *Am J Obstet Gynecol* 2022;226(2s):S819-s834. (In eng). DOI: 10.1016/j.ajog.2020.08.108.
36. Majak GB, Sandven I, Lorentzen B, et al. Pregnancy outcomes following maternal kidney transplantation: a national cohort study. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica* 2016;95(10):1153-1161. DOI: 10.1111/aogs.12937.
37. Majak GB, Reisæter AV, Zucknick M, et al. Preeclampsia in kidney transplanted women; Outcomes and a simple prognostic risk score system. *PLoS One* 2017;12(3):e0173420. (In eng). DOI: 10.1371/journal.pone.0173420.
38. Oliverio AL, Bragg-Gresham JL, Admon LK, Wright Nunes JA, Saran R, Heung M. Obstetric Deliveries in US Women With ESKD: 2002-2015. *Am J Kidney Dis* 2020;75(5):762-771. (In eng). DOI: 10.1053/j.ajkd.2019.08.029.
39. Hortu I, Arı SA, Akdemir A, et al. Perinatal outcomes of renal transplant pregnancies: a 22-year experience at a single tertiary referral center. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2020;33(17):3028-3034. (In eng). DOI: 10.1080/14767058.2019.1639664.
40. Kovač D, Kovač L, Mertelj T, Steblovnik L. Pregnancy After Kidney Transplantation. *Transplant Proc* 2021;53(3):1080-1084. (In eng). DOI: 10.1016/j.transproceed.2020.11.003.
41. Rocha A, Cardoso A, Malheiro J, et al. Pregnancy after kidney transplantation: graft, mother, and newborn complications. *Transplant Proc* 2013;45(3):1088-91. (In eng). DOI: 10.1016/j.transproceed.2013.02.006.
42. Arab K, Oddy L, Patenaude V, Abenhaim HA. Obstetrical and neonatal outcomes in renal transplant recipients. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2015;28(2):162-7. (In eng). DOI: 10.3109/14767058.2014.909804.
43. Candido C, Cristelli MP, Fernandes AR, et al. Pregnancy after kidney transplantation: high rates of maternal complications. *Jornal Brasileiro de Nefrologia* 2016;38(4). DOI: 10.5935/0101-2800.20160067.
44. Kennedy C, Hussein W, Spencer S, et al. Reproductive health in Irish female renal transplant recipients. *Ir J Med Sci* 2012;181(1):59-63. (In eng). DOI: 10.1007/s11845-011-0767-4.
45. Tebet JLS, Kirsztajn GM, Facca TA, et al. Pregnancy in renal transplant patients: Renal function markers and maternal-fetal outcomes. *Pregnancy Hypertens* 2019;15:108-113. (In eng). DOI: 10.1016/j.preghy.2018.12.008.
46. Xu LG, Han S, Liu Y, et al. Timing, conditions, and complications of post-operative conception and pregnancy in female renal transplant recipients. *Cell Biochem Biophys* 2011;61(2):421-6. (In eng). DOI: 10.1007/s12013-011-9205-5.
47. Majak GB, Reisæter AV, Weedon-Fekjær H, Henriksen T, Michelsen TM. The Effect of Pregnancy on the Long-term Risk of Graft Loss, Cardiovascular Disease, and Death in Kidney

- Transplanted Women in Norway: A Retrospective Cohort Study. *Transplantation* 2018;102(9):e391-e396. (In eng). DOI: 10.1097/tp.0000000000002167.
48. Levidiotis V, Chang S, McDonald S. Pregnancy and maternal outcomes among kidney transplant recipients. *J Am Soc Nephrol* 2009;20(11):2433-40. (In eng). DOI: 10.1681/asn.2008121241.
 49. Schwarz A, Schmitt R, Einecke G, et al. Graft function and pregnancy outcomes after kidney transplantation. *BMC Nephrol* 2022;23(1):27. (In eng). DOI: 10.1186/s12882-022-02665-2.
 50. Celik G, Töz H, Ertilav M, et al. Biochemical parameters, renal function, and outcome of pregnancy in kidney transplant recipient. *Transplant Proc* 2011;43(7):2579-83. (In eng). DOI: 10.1016/j.transproceed.2011.06.041.
 51. Barros T, Braga J, Correia A, Correia S, Martins S, Braga A. Pregnancy in kidney transplantation women: perinatal outcomes and impact on kidney function. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2022;35(26):10355-10361. (In eng). DOI: 10.1080/14767058.2022.2128650.
 52. Piccoli GB, Cabiddu G, Attini R, et al. Pregnancy outcomes after kidney graft in Italy: are the changes over time the result of different therapies or of different policies? A nationwide survey (1978-2013). *Nephrol Dial Transplant* 2016;31(11):1957-1965. (In eng). DOI: 10.1093/ndt/gfw232.
 53. Stoumpos S, McNeill SH, Gorrie M, et al. Obstetric and long-term kidney outcomes in renal transplant recipients: a 40-yr single-center study. *Clin Transplant* 2016;30(6):673-81. (In eng). DOI: 10.1111/ctr.12732.
 54. Hassan SM, Fahmy R, Omran EF, Hussein EA, Ramadan W, Abdelazim DF. Outcome of pregnancy after renal transplantation. *Int J Womens Health* 2018;10:65-68. (In eng). DOI: 10.2147/ijwh.S148386.
 55. Golocan-Alquiza IFG, Cabanayan-Casasola CB, Faustino KM, Flores ME. Patient and Graft Outcomes Among Filipino Post-kidney Transplant Pregnancies. *Transplant Proc* 2019;51(8):2718-2723. (In eng). DOI: 10.1016/j.transproceed.2019.02.058.
 56. Egerup P, Carlson N, Bruun Oestergaard L, et al. Increased risk of neonatal complications and infections in children of kidney-transplanted women: A nationwide controlled cohort study. *Am J Transplant* 2021;21(3):1171-1178. (In eng). DOI: 10.1111/ajt.16259.
 57. Madazlı R, Kaymak D, Alpay V, Erenel H, Dincer MT, Seyahi N. Evaluation of obstetric outcomes and prognostic significance of graft function in kidney transplant recipient pregnancies. *Hypertens Pregnancy* 2020;39(2):89-94. (In eng). DOI: 10.1080/10641955.2020.1727498.
 58. López V, Martínez D, Viñolo C, et al. Pregnancy in kidney transplant recipients: effects on mother and newborn. *Transplant Proc* 2011;43(6):2177-8. (In eng). DOI: 10.1016/j.transproceed.2011.05.026.
 59. Gosselink ME, van Buren MC, Kooiman J, et al. A nationwide Dutch cohort study shows relatively good pregnancy outcomes after kidney transplantation and finds risk factors for adverse outcomes. *Kidney Int* 2022;102(4):866-875. (In eng). DOI: 10.1016/j.kint.2022.06.006.
 60. Zeitlin J, Alexander S, Barros H, et al. European Perinatal Health Report. Core indicators of the health and care of pregnant women and babies in Europe in 2015. World Health Organization. 2018.

61. Di Loreto P, Martino F, Chiaramonte S, et al. Pregnancy after kidney transplantation: two transplantation centers--Vicenza-Udine experience. *Transplant Proc* 2010;42(4):1158-61. (In eng). DOI: 10.1016/j.transproceed.2010.03.082.
62. Dębska-Ślizień A, Gałgowska J, Bułko-Piontecka B, et al. Pregnancy After Kidney Transplantation With Maternal and Pediatric Outcomes: A Single-Center Experience. *Transplant Proc* 2020;52(8):2430-2435. (In eng). DOI: 10.1016/j.transproceed.2020.01.122.
63. Hart A, Smith JM, Skeans MA, et al. OPTN/SRTR 2015 Annual Data Report: Kidney. *Am J Transplant* 2017;17 Suppl 1(Suppl 1):21-116. (In eng). DOI: 10.1111/ajt.14124.
64. Kato M, Hattori R, Kinukawa T, Kamihira O, Yamada S, Gotoh M. Correlation between treated hypertension in prepregnancy and transplanted kidney function deterioration during pregnancy even if within pregnancy permission criteria. *Transplant Proc* 2012;44(3):635-7. (In eng). DOI: 10.1016/j.transproceed.2011.11.038.
65. van Buren MC, Schellekens A, Groenhof TKJ, et al. Long-term Graft Survival and Graft Function Following Pregnancy in Kidney Transplant Recipients: A Systematic Review and Meta-analysis. *Transplantation* 2020;104(8):1675-1685. (In eng). DOI: 10.1097/tp.0000000000003026.
66. Fernández-Fresnedo G, Plaza JJ, Sánchez-Plumed J, Sanz-Guajardo A, Palomar-Fontanet R, Arias M. Proteinuria: a new marker of long-term graft and patient survival in kidney transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19 Suppl 3:iii47-51. (In eng). DOI: 10.1093/ndt/gfh1015.
67. Alfi AY, Al-essawy MA, Al-lakany M, Somro A, Khan F, Ahmed S. Successful pregnancies post renal transplantation. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2008;19(5):746-50. (In eng).
68. Rose C, Gill J, Zalunardo N, Johnston O, Mehrotra A, Gill JS. Timing of Pregnancy After Kidney Transplantation and Risk of Allograft Failure. *Am J Transplant* 2016;16(8):2360-7. (In eng). DOI: 10.1111/ajt.13773.
69. Vannevel V, Claes K, Baud D, et al. Preeclampsia and Long-term Renal Function in Women Who Underwent Kidney Transplantation. *Obstet Gynecol* 2018;131(1):57-62. (In eng). DOI: 10.1097/aog.0000000000002404.
70. 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(1):205-13. (In eng). DOI: 10.1093/humrep/deu293.
71. Chakhtoura Z, Meunier M, Caby J, 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. (In eng). DOI: 10.1016/j.ejogrb.2015.01.004.
72. van Londen M, Schaeffers A, de Borst MH, Joles JA, Navis G, Lely AT. Overweight young female kidney donors have low renal functional reserve postdonation. *Am J Physiol Renal Physiol* 2018;315(3):F454-f459. (In eng). DOI: 10.1152/ajprenal.00492.2017.
73. Shaw JLV, Dey SK, Critchley HOD, Horne AW. Current knowledge of the aetiology of human tubal ectopic pregnancy. *Human Reproduction Update* 2010;16(4):432-444. DOI: 10.1093/humupd/dmp057.
74. Haas M, Mayer G. Cyclosporin A-associated hypertension--pathomechanisms and clinical consequences. *Nephrol Dial Transplant* 1997;12(3):395-8. (In eng). DOI: 10.1093/oxfordjournals.ndt.a027761.

75. Mohammadi FA, Borg M, Gulyani A, McDonald SP, Jesudason S. Pregnancy outcomes and impact of pregnancy on graft function in women after kidney transplantation. *Clin Transplant* 2017;31(10) (In eng). DOI: 10.1111/ctr.13089.
76. Zeisler H, Llurba E, Chantraine F, et al. Predictive Value of the sFlt-1:PlGF Ratio in Women with Suspected Preeclampsia. *N Engl J Med* 2016;374(1):13-22. (In eng). DOI: 10.1056/NEJMoa1414838.
77. Shah PB, Samra M, Josephson MA. Preeclampsia Risks in Kidney Donors and Recipients. *Curr Hypertens Rep* 2018;20(7):59. (In eng). DOI: 10.1007/s11906-018-0861-3.
78. Mariano S, Guida JPS, Sousa MV, et al. Pregnancy Among Women with Kidney Transplantation: A 20-Years Single-Center Registry. *Rev Bras Ginecol Obstet* 2019;41(7):419-424. (In eng). DOI: 10.1055/s-0039-1688834.
79. Shah S, Verma P. Overview of Pregnancy in Renal Transplant Patients. *International Journal of Nephrology* 2016;2016:4539342. DOI: 10.1155/2016/4539342.
80. Cabiddu G, Spotti D, Gernone G, et al. A best-practice position statement on pregnancy after kidney transplantation: focusing on the unsolved questions. The Kidney and Pregnancy Study Group of the Italian Society of Nephrology. *Journal of Nephrology* 2018;31(5):665-681. DOI: 10.1007/s40620-018-0499-x.
81. Karami M, Chalesghar M, Salari N, Akbari H, Mohammadi M. Global Prevalence of Anemia in Pregnant Women: A Comprehensive Systematic Review and Meta-Analysis. *Maternal and Child Health Journal* 2022;26(7):1473-1487. DOI: 10.1007/s10995-022-03450-1.
82. Erman Akar M, Ozekinci M, Sanhal C, et al. A retrospective analysis of pregnancy outcomes after kidney transplantation in a single center. *Gynecol Obstet Invest* 2015;79(1):13-8. (In eng). DOI: 10.1159/000365815.
83. Hebral AL, Cointault O, Connan L, et al. Pregnancy after kidney transplantation: outcome and anti-human leucocyte antigen alloimmunization risk. *Nephrol Dial Transplant* 2014;29(9):1786-93. (In eng). DOI: 10.1093/ndt/gfu208.
84. Blume C, Sensoy A, Gross MM, et al. A comparison of the outcome of pregnancies after liver and kidney transplantation. *Transplantation* 2013;95(1):222-7. (In eng). DOI: 10.1097/TP.0b013e318277e318.
85. Gerlei Z, Wettstein D, Rigó J, Asztalos L, Langer RM. Childbirth after organ transplantation in Hungary. *Transplant Proc* 2011;43(4):1223-4. (In eng). DOI: 10.1016/j.transproceed.2011.03.087.
86. Institute of Medicine Committee on Understanding Premature B, Assuring Healthy O. The National Academies Collection: Reports funded by National Institutes of Health. In: Behrman RE, Butler AS, eds. *Preterm Birth: Causes, Consequences, and Prevention*. Washington (DC): National Academies Press (US) Copyright © 2007, National Academy of Sciences.; 2007.
87. Svetitsky S, Baruch R, Schwartz IF, et al. Long-Term Effects of Pregnancy on Renal Graft Function in Women After Kidney Transplantation Compared With Matched Controls. *Transplant Proc* 2018;50(5):1461-1465. (In eng). DOI: 10.1016/j.transproceed.2018.02.092.
88. Mira FS, Oliveira J, Sousa F, et al. Kidney graft function before pregnancy as a predictor of graft, maternal and fetal outcomes in pregnant renal transplant recipients. *J Perinat Med* 2022;50(2):185-191. (In eng). DOI: 10.1515/jpm-2021-0102.
89. Yadav A, Salas MAP, Coscia L, et al. Acute kidney injury during pregnancy in kidney transplant recipients. *Clinical Transplantation* 2022;36(5). DOI: 10.1111/ctr.14668.

90. Gorgulu N, Yelken B, Caliskan Y, Turkmen A, Sever MS. Does pregnancy increase graft loss in female renal allograft recipients? Clin Exp Nephrol 2010;14(3):244-7. (In eng). DOI: 10.1007/s10157-009-0263-6.
91. Aktürk S, Çelebi ZK, Erdoğan Ş, et al. Pregnancy After Kidney Transplantation: Outcomes, Tacrolimus Doses, and Trough Levels. Transplant Proc 2015;47(5):1442-4. (In eng). DOI: 10.1016/j.transproceed.2015.04.041.

INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOMÉDICAS ABEL SALAZAR

