



FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE DO PORTO

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

2009/2010

Ana Filipa Pereira
Transplantação Uterina

Abril, 2010

FMUP



FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE DO PORTO

Ana Filipa Pereira
Transplantação Uterina

Mestrado Integrado em Medicina

Área: Ginecologia/Obstetrícia

Trabalho efectuado sobre a Orientação de:

Prof. Doutor João Bernardes

Revista: Acta Obstétrica e Ginecológica Portuguesa

Abril, 2010

FMUP

Nome:

ANA FILIPA PINHEIRO DIAS DA SILVA PEREIRA

Endereço electrónico: m04060@med.up.pt

Título da Dissertação/Monografia/Relatório de Estágio:

TRANSPLANTAÇÃO UTERINA

Nome completo do Orientador:

PROF. DOUTOR JOÃO FRANCISCO MONTENEGRO DE ANDRADE LIMA BERNARDES

Ano de conclusão: 2010

Designação da área do projecto de opção:

GINECOLOGIA/OBSTETRÍCIA

É autorizada a reprodução integral desta Monografia apenas para efeitos de investigação, mediante declaração escrita do interessado, que a tal se compromete.

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, / /

Assinatura: _____

Eu, ANA FILIPA PINHEIRO DIAS DA SILVA PEREIRA, abaixo assinado, nº mecanográfico 040801060, aluno do 6º ano do Mestrado Integrado em Medicina, na Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, declaro ter actuado com absoluta integridade na elaboração deste projecto de opção.

Neste sentido, confirmo que NÃO incorri em plágio (acto pelo qual um indivíduo, mesmo por omissão, assume a autoria de um determinado trabalho intelectual, ou partes dele). Mais declaro que todas as frases que retirei de trabalhos anteriores pertencentes a outros autores, foram referenciadas, ou redigidas com novas palavras, tendo colocado, neste caso, a citação da fonte bibliográfica.

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, / /

Assinatura: _____

Agradecimentos

Ao Prof. Doutor João Bernardes pela orientação, disponibilidade
e apoio na elaboração da presente tese.

UTERINE TRANSPLANTATION

Abstract

The inability to achieve a pregnancy and therefore have a normal reproductive life, can be a devastating situation for many women.

Infertility due to uterine factors alone is a major cause of female infertility for which there are still no effective treatment options. Uterine transplantation may present itself as a treatment option in these cases.

Several experimental studies aiming at uterine transplantation surgery were performed in animal models, such as primates and sheep, showing a tolerance to ischemia of the uterus for more than 6 hours. However, the surgical procedure is not fully developed, with frequent formation of thrombosis at vascular anastomosis.

The first human uterine transplantation was performed in 2000, but was not successful. Currently, uterine transplantation is classified as an experimental technique and it is crucial to carry out further experiments in animal models before any attempt at human is again performed. The aim of this work is a systematic review of studies published to date and the existing evidence on uterine transplantation in humans, primates and sheep.

Key words: uterus, transplant, transplantation, humans, primates, sheep.

TRANSPLANTAÇÃO UTERINA

Resumo

A incapacidade de atingir uma gravidez e, portanto, ter uma vida reprodutiva normal, pode constituir uma situação devastadora para muitas mulheres.

A infertilidade devido a factores unicamente uterinos é uma importante causa de infertilidade feminina para a qual ainda não existem opções terapêuticas eficazes. A transplantação uterina poderá apresentar-se como uma opção de tratamento nestes casos.

Vários estudos experimentais visando a transplantação uterina foram realizados em modelos animais, como primatas e ovelhas, mostrando uma tolerância do útero à isquemia por mais de 6h. No entanto, o procedimento cirúrgico não se encontra totalmente desenvolvido, sendo frequente a formação de trombose ao nível das anastomoses vasculares.

A primeira transplantação uterina no humano foi realizada em 2000, mas não foi bem sucedida. Actualmente a transplantação uterina está classificada como uma técnica experimental, sendo crucial a realização de mais experiências em modelos animais antes que qualquer outra tentativa no humano seja novamente realizada.

O objectivo deste trabalho é uma revisão sistemática, dos estudos publicados até à data e da evidência existente sobre transplantação uterina no humano, primatas e ovelhas.

Palavras-chave: útero, transplante, transplantação, humanos, primatas, ovelha.

ÍNDICE

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS	8
INTRODUÇÃO	9
MATERIAL E MÉTODOS	11
RESULTADOS	12
DISCUSSÃO	17
• Importância da transplantação uterina no tratamento da infertilidade	17
• Estudos em modelos animais	18
– Técnicas cirúrgicas e de revascularização	19
– Preservação do útero – lesão de isquemia-reperfusão	21
– Imunossupressão e rejeição	22
– Gravidez após transplantação uterina	23
• Estudos em humanos	24
– Importância da traquelectomia	24
– Primeira transplantação uterina no humano	24
• Receptor e dador – critérios e cuidados	25
• Factores éticos na transplantação uterina	26
CONCLUSÕES	28
BIBLIOGRAFIA	29

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

TU – Transplantação Uterina

RMA – Reprodução Medicamente Assistida

FIV – Fertilização *in vitro*

INTRODUÇÃO

A incapacidade de atingir uma gravidez é uma situação devastadora para muitas mulheres[1-3]. Apesar da existência de várias opções alternativas para ultrapassar a infertilidade, como a Reprodução Medicamente Assistida (RMA), a adopção ou mesmo as “barrigas de aluguer”, os resultados nem sempre são satisfatórios ou suficientes, para ultrapassar o tipo de infertilidade em questão[1-2]. Certas formas de infertilidade uterina, como a completa ausência de útero, a incapacidade para implantar um embrião ou para acolher o feto, não podem ser tratadas recorrendo à RMA[1]. As “barrigas de aluguer” não são permitidas em muitas partes do Mundo, incluindo em grande parte da Europa Ocidental, devido a razões legais, morais e éticas[1-2].

A infertilidade devido a factores unicamente uterinos representa cerca de 3-5% das causas de infertilidade feminina[3] e para a qual ainda não existem opções terapêuticas eficazes[1, 4-5].

Os grupos de mulheres portadoras de infertilidade uterina irreversível são aquelas que apresentam uma ausência completa do útero ou têm um útero não funcional, no que diz respeito à capacidade de manter uma gravidez[3-4].

Analisando estes dois grupos podemos subdividir as causas de infertilidade uterina em: congénitas ou adquiridas[1, 6-7].

Na etiologia congénita podemos incluir as causas de agenesia mülleriana, como é o caso da Hipoplasia Uterina e do Síndrome de Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser[1]. Este último tem uma incidência de 1/4500 nascimentos[8]. A etiologia deste síndrome é ainda desconhecida, e é caracterizado por uma aplasia congénita do útero e dos 2/3 superiores da vagina, sendo o primeiro sinal uma amenorreia primária em doentes com fenótipo feminino normal[8-9]. Este síndrome trata-se de uma das principais razões, a nível congénito, que levam as doentes a procurar novas opções terapêuticas, em particular a Transplantação Uterina (TU)[1].

No subgrupo da etiologia adquirida, as causas que poderão levar a uma infertilidade uterina incluem: uma histerectomia prévia, leiomiomas e adesões intrauterinas (Síndrome de Asherman)[1, 4, 6, 10].

A histerectomia em idade fértil é a principal causa de infertilidade uterina absoluta em doentes jovens e são várias as causas que podem levar à realização de uma histerectomia em mulheres na idade reprodutiva, tais como doença maligna do tracto genital, hemorragia pós-parto incontroável ou doença pélvica benigna mas sintomática (endometriose, infecção)[1, 10]. Quando avaliadas pela idade, cerca de 5.000 histerectomias por ano são realizadas nos Estados Unidos em mulheres entre os 15-24 anos e 7 milhões de mulheres são histerectomizadas devido a causas benignas ou obstétricas[1, 11].

Contudo, a causa mais comum de infertilidade uterina de etiologia adquirida são os leiomiomas[6, 10]. Esta patologia apresenta uma incidência de cerca 1% por ano em mulheres pré-menopáusicas[6, 12]. Os leiomiomas causam infertilidade quando se localizam a nível submucoso ou quando apresentam grandes dimensões[13-14]. Podem também induzir anormalidades endometriais e aumentar a contractilidade uterina causando abortos espontâneos[6, 10, 13-14].

As adesões intrauterinas ou Síndrome de Asherman, são sinéquias uterinas que resultam de traumatismo endometrial devido a procedimentos cirurgicos, principalmente curetagem[15], e também devido a infecções que causam endometrite, como a tuberculose e doença inflamatória pélvica[6, 10]. A sua prevalência é cerca de 1,5%, embora autores como *Berman JM, 2008*, refiram que a sua verdadeira prevalência é desconhecida[10, 15-16].

A TU é, portanto, um potencial tratamento para estas causas únicas de infertilidade que, de outro modo, se apresentam como um tipo de infertilidade intratável.

O objectivo deste trabalho é uma revisão sistemática, dos estudos publicados até à data e da evidência existente sobre TU no humano, primatas e ovelhas.

MATERIAL E MÉTODOS

Foi realizada uma pesquisa na base de dados da MEDLINE (PubMed) que incluiu as palavras-chave: “uterus”, “transplant”, “transplantation”, “humans”, “primates” e “sheep”.

Foram incluídos os artigos escritos em Inglês e Português e que abordassem: causas de infertilidade uterina; a importância da TU e em que situações poderá ter relevância clínica; as implicações éticas e morais deste tipo de transplantação; os estudos realizados até hoje em modelos animais como primatas e ovelhas; e a sua correlação com o humano.

Utilizou-se como primeiro critério de exclusão as informações obtidas pelo título e leitura do *abstract*, e posteriormente pelo tipo de informação incluída no artigo após leitura integral (informação limitada e não adequada ao tema do projecto).

RESULTADOS

Foram seleccionados 42 artigos após leitura do título e *abstract*, sendo que destes foram excluídos 9 após leitura integral do artigo. Foram também incluídos 11 artigos citados nas referências primárias. Não foram obtidos 14 artigos. Por fim, 30 artigos foram seleccionados para serem incluídos no projecto. Estes podem agrupar-se da seguinte forma: 15 artigos de revisão, 8 estudos experimentais, 3 reports, 1 ensaio clínico, 1 estudo de registo retrospectivo, 1 estudo prospectivo e 1 notícia.

Dos 30 artigos incluídos, 10 continham informação acerca da importância da TU no tratamento da infertilidade, 19 reportavam estudos em modelos animais, 6 faziam referência a estudos em humanos, 6 referiam-se à dualidade receptor/dador e 5 discutiam factores éticos implicados.

Dos artigos utilizados no capítulo de estudos em modelos animais, 6 tratavam-se de estudos experimentais: 3 em ovelhas, 1 em amostras de miométrio humano, 1 de técnicas cirúrgicas de TU em primatas não-humanos e 1 em ratos; 1 descrevia um case report com primatas não-humanos e cabras; os restantes tratavam-se de 1 ensaio clínico com úteros humanos submetidos a perfusão extracorporal, 1 estudo de registo retrospectivo, 1 notícia, 1 report e 8 revisões.

Na discussão de estudos em humanos foram utilizadas 6 revisões, 1 estudo experimental de dissecação de vasos infundibulopélvicos para estudo da perfusão uterina e 1 case report da primeira TU no humano.

No capítulo que se refere à dualidade receptor/dador, foi analisado 1 estudo experimental acerca de dadores multiorgânicos e quais os critérios a cumprir na TU.

Por fim, a nível do capítulo dos factores éticos foram analisadas 4 revisões e um comité report sobre as implicações éticas na TU e a sua classificação experimental.

A **Figura 1.** representa esquematicamente os resultados da pesquisa efectuada e o **Quadro I.** resume as características e os detalhes dos estudos incluídos a nível do autor, tipo de evidência, casos incluídos e conclusões obtidas.

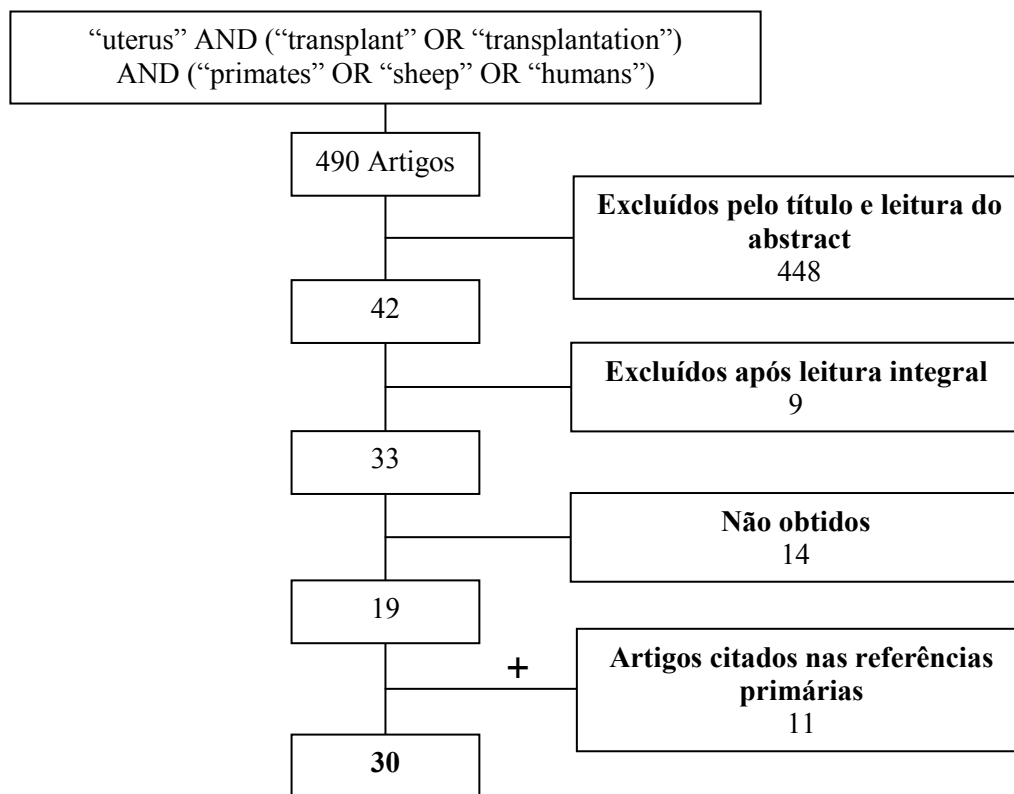


Figura 1. Representação esquemática dos resultados da pesquisa efectuada

Quadro I. Características dos estudos incluídos na revisão sistemática

Autor/Referência	Tipo de evidência	Casos incluídos	Conclusões
<i>Brännström et al, 2008 [3]</i>	Revisão	_____	• Causas de infertilidade uterina absoluta; técnica cirúrgica em modelos animais; rejeição e imunossupressão
<i>Ramirez et al, 2008 [17]</i>	Estudo experimental	10 ovelhas submetidas a alotransplantação uterina	• Ovelha - modelo experimental adequado na área da TU • Método cirúrgico na remoção do útero, sem dissecação dos ureteres; anastomoses arteriais <i>end-to-end</i>
<i>Ritcher et al, 2000 [18]</i>	Ensaio clínico	25 úteros submetidos a perfusão extracorporal	• Substituição da solução Bicarbonato de Krebs- Ringer) cada 3/4h - intervalo máximo para manter os parâmetros bioquímicos fisiológicos
<i>Caplan et al, 2007 [2]</i>	Report	_____	• Factores éticos – TU técnica experimental; maior compatibilidade do dador (irmã ou familiar) – diminuição da dose imunossupressão
<i>Brännström et al, 2009 [16]</i>	Revisão	_____	• Lesão de isquemia-reperfusão – isquemia fria e isquemia quente • Imunossupressão e rejeição – necessários mais estudos em modelos animais
<i>Brännström et al, 2003 [10]</i>	Revisão	_____	• Vantagens éticas e emocionais da TU • Técnicas cirúrgicas
<i>Nair et al, 2008 [1]</i>	Revisão	_____	• Causas de infertilidade uterina. Factores éticos e imunossupressão Traquelectomia
<i>Bedaiwy et al, 2008 [9]</i>	Revisão	_____	• Causas de infertilidade uterina
<i>Agich et al, 2003 [19]</i>	Revisão	_____	• Transplantação <i>non-life-saving</i> – custo/benefício, qualidade de vida do doente
<i>Brännström et al, 2003 [6]</i>	Revisão	_____	• Proceder a mais estudos em modelos animais, sobre rejeição e imunossupressão adequadas
<i>Altchek et al, 2003 [7]</i>	Revisão	_____	• Causas de infertilidade uterina • Anatomia vascular uterina; localização das anastomoses vasculares. Riscos da terapêutica imunossupressora no feto

Autor/Referência	Tipo de evidência	Casos incluídos	Conclusões
<i>Fageeh et al, 2002 [20]</i>	Case report	18 animais fêmeas virgens (16 primatas não humanos e 2 cabras) submetidos a reimplantação uterina autóloga Primeira TU no humano	- Anastomose vascular cervico-vaginal <i>end-to-end</i> - insuficiência do enxerto e trombose vascular em 12 das 16 (75%) conexões vasculares - Anastomose do tipo <i>end-to-side</i> - 10 animais com patência vascular provada em 90% conexões vasculares - Técnica de TU é viável. Necessários mais estudos em modelos animais
<i>Dahm-Kähler et al, 2008 [21]</i>	Estudo experimental	7 ovelhas submetidas a histerectomia e posterior autotransplantação do útero	- Ovelha - modelo experimental adequado para investigação na área da TU - Anastomose <i>end-to-side</i> da divisão anterior da artéria ilíaca interna e da veia utero-ovárica aos vasos ilíacos externos - taxa de sucesso a curto prazo de 70%
<i>Wranning et al, 2008 [4]</i>	Estudo experimental	Comparação de soluções de preservação – Acetato de Ringer e Perfadex – 10 úteros de ovelhas	Solução de preservação <i>Perfadex</i> - maior diminuição do stress oxidativo e da inflamação na fase de isquemia fria
<i>Wranning et al, 2005 [5]</i>	Estudo experimental	Comparação de soluções de preservação – Acetato de Ringer, Perfadex e solução intracelular <i>like</i> da Universidade de Wisconsin–amostras de miométrio humano	Solução <i>Perfadex</i> - miométrio mantém a contractilidade até 24h de armazenamento em isquemia fria; sem alterações histológicas até 24h; menor quantidade de glutathione reduzida
<i>Del Priore et al, 2008 [11]</i>	Estudo experimental	Técnicas cirúrgicas de TU em primatas	Localização exacta da anastomose vascular - depende do comprimento dos vasos do dador e da anatomia do receptor; anastomoses do tipo lateral
<i>Del Priore et al, 2007 [22]</i>	Estudo experimental	8 casos de dadores multi-orgânicos que cumpriram critérios para TU	- Colocação de catéteres femorais para assegurar uma adequada pressão de fluxo uterino - Crítérios de inclusão semelhantes aos utilizados na doação de outros órgãos; alguns exames mais específicos adicionais
<i>Del Priore et al, 2001 [23]</i>	Revisão	_____	Útero – bom candidato a transplantação; apenas dois vasos necessários para preservar viabilidade do órgão
<i>Pritts et al, 2009 [13]</i>	Revisão	_____	Leiomiomas – causa de infertilidade; induzem anormalidades endometriais; aumentam contractilidade uterina
<i>Milliez et al, 2009 [24]</i>	FIGO Committee Report	_____	TU – procedimento eticamente inapropriado

Autor/Referência	Tipo de evidência	Casos incluídos	Conclusões
<i>Pearson et al, 2007 [25]</i>	Notícia	_____	• Investigação em modelos animais – primatas não-humanos como modelo: tamanho e anatomia similar à do humano
<i>Morcel et al, 2007 [8]</i>	Revisão	_____	• Estudos angiográficos – planeamento de locais anastomóticos
<i>Sieunarine et al, 2005 [26]</i>	Estudo experimental	10 casos de dissecções de vasos infundibulopélvicos para estudo da perfusão uterina	• Dois vasos (ováricos ou uterinos ou uma combinação destes), dos seis que contribuem para a vascularização uterina (ováricos, uterinos e vaginais), são necessários para preservar a viabilidade do útero
<i>Källen et al, 2005 [27]</i>	Estudo de registo retrospectivo	Complicações obstétricas em mulheres suecas antes e após transplantação de órgãos	• Elevada frequência de complicações obstétricas antes e após transplantação
<i>El-Akouri et al, 2006 [28]</i>	Estudo experimental	31 úteros de ratos BALB/c transplantados em receptores C57BL/6 - estudo da histologia e densidade de linfócitos T dias 2-28 pós-cirúrgicos	• Processo de rejeição em alotransplantação uterina - apenas totalmente estudado no rato • Resultados - processo e tempo de rejeição similar ao aloenxerto cardíaco e padrão de rejeição razoavelmente uniforme
<i>Robertson et al, 2000 [29]</i>	Revisão	_____	• Útero e as outras superfícies mucosas é a falta de organização do tecido linfóide, que pode estar relacionada com a sua pequena carga antigénica
<i>Marshall et al, 1997 [12]</i>	Estudo prospetive	Mulheres (enfermeiras) entre os 24-44 anos, sem história de leiomiomas. Seguimento da taxa de incidência de leiomiomas durante 4 anos	• Leiomiomas - Incidência de cerca 1% por ano em mulheres pré-menopáusicas
<i>Bajekal et al, 2000 [14]</i>	Revisão	_____	• Leiomiomas – localização submucosa ou grandes dimensões - causa de infertilidade; induzem anormalidades endometriais e aumentam a contractilidade uterina causando abortos espontâneos
<i>Berman et al, 2008 [15]</i>	Revisão	_____	• Adesões intrauterinas (Síndrome de Asherman)- sinéquias devido a traumatismo endometrial ou procedimentos cirúrgicos; verdadeira prevalência é desconhecida
<i>Brinsden et al, 2003 [30]</i>	Revisão	_____	• “Barrigas de aluguer” - ilegais em muitos países do Mundo; conflitos com crenças religiosas, perspectivas éticas e leis nacionais

DISCUSSÃO

- **Importância da transplantação uterina no tratamento da infertilidade**

A área clínica de transplantação de órgãos, restrita no passado à transplantação de órgãos vitais (coração, fígado, pulmão) ou quase-vitais (rim), inclui actualmente a transplantação de órgãos que, se ausentes ou disfuncionais, podem interferir na qualidade de vida do doente[1, 4, 21]. Mas este tipo de transplantação *non-life saving* exige um balanço cauteloso entre os riscos envolvidos e os benefícios para o doente[1, 4].

Nos últimos anos, a investigação sobre o tópico da TU tem ganho mais interesse por parte da população científica[10, 21]. O objectivo desta investigação é estabelecer tratamentos para doentes com infertilidade uterina absoluta[21].

Como mencionado anteriormente, são muitas as causas que levam a uma infertilidade por factores unicamente uterinos[1, 8, 13-15]. No entanto, as mulheres portadoras destas patologias têm, frequentemente, ovários funcionantes com reserva folicular preservada, mas não têm a possibilidade, na maioria dos países de todo o Mundo, de se tornarem mães biológicas[10].

Devido à sua complicada natureza ética, as “barrigas de aluguer” são ilegais em muitas partes do Mundo, incluindo na Europa Ocidental, onde geram conflitos com crenças religiosas, perspectivas éticas e leis nacionais[10, 30].

A TU reduziria, portanto, o impacto destas difíceis questões éticas e legais e de alguns dilemas criados pela adopção internacional[10]. As vantagens, em termos éticos e emocionais, da TU são óbvias: para além da alegria de viver uma gravidez, o casal não estaria dependente de uma terceira parte durante a gestação e teria total controlo sobre as influências de estilo de vida materno no seu futuro filho[10]. Além disso, questões como a criação de laços maternos durante a gestação, a definição de maternidade e o risco de pressão económica, enquanto factor de recrutamento da “mãe de aluguer”, seriam abolidas[10].

De acordo com *Altchek, A., 2002*, para muitas mulheres a capacidade de conseguirem atingir uma gravidez preenche uma necessidade emocional e social, que justificam os riscos associados à transplantação de um órgão[7].

Apesar das críticas que este assunto tem levantado, a TU é, provavelmente, a única opção para mulheres com infertilidade uterina absoluta serem capazes de ter uma vida reprodutiva normal e aceitável em termos emocionais e psicológicos[1].

- **Estudos em modelos animais**

Vários modelos animais, incluindo o rato, o cão, o porco, a ovelha e os primatas não-humanos, têm sido utilizados para investigar e otimizar vários procedimentos que se aplicam a uma situação de TU[1, 3].

O procedimento de TU é muito exigente tecnicamente e deve ser desenvolvido em modelos animais para assegurar métodos seguros a aplicar no humano[16].

Segundo *Wranning C., 2005*, o conceito de TU põe em causa uma série de questões médicas, o que realça a importância de estudar os métodos de transplantação de útero e a funcionalidade do órgão transplantado, antes que qualquer ensaio clínico no humano seja realizado[5].

São vários os aspectos a que os grupos de investigação nesta área têm dado mais atenção, nomeadamente técnicas cirúrgicas para remoção do útero e a sua vascularização no dador; localização e técnicas de anastomose vascular; tolerância do útero à isquemia fria e reperfusão; *outcome* em termos de implantação e gravidez em útero autotransplantado ou singénico; padrões de rejeição em TU alogénica; e imunossupressão adequada para suprimir a rejeição do útero após alotransplantação[3, 21].

De acordo com *Dahm-Kähler P., 2008*, um modelo animal de grande porte, como a ovelha, pode ser útil no estudo de técnicas cirúrgicas e de lesões relacionadas com a isquemia fria e reperfusão, uma vez que o tamanho do útero e dos vasos sanguíneos é comparável ao do humano e a gravidez que ocorre na ovelha é única ou dupla, com uma duração de aproximadamente 150 dias[21]. Também segundo *Wranning C., 2008*, a ovelha foi o modelo escolhido para estudo do stress oxidativo e reperfusão após TU, pois o tamanho do seu útero é similar ao do humano e as conexões vasculares estabelecidas seriam reproduzíveis neste[4, 16].

Brännström M., 2009, refere o uso de primatas não-humanos como modelo devido ao seu tamanho e pelo facto da anatomia uterina ser similar à do humano[16, 25].

- Técnicas cirúrgicas e de revascularização

Na TU é importante assegurar que a localização das anastomoses vasculares e o suporte estrutural uterino são adequados, uma vez que durante a gravidez há grandes mudanças no tamanho e no fluxo sanguíneo do útero[16].

Antes da realização da transplantação são necessários estudos angiográficos a nível venoso e arterial, de modo a planear os locais de anastomose. Isto é muito importante, principalmente em doentes com Síndrome de Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser, devido à possibilidade de existirem anomalias vasculares[7-8].

O útero tem uma circulação interna única, que não se verifica noutros órgãos: a circulação é simétrica e proveniente de uma artéria uterina lateral em cada lado[7]. Há portanto, um suprimento arterial anastomótico vertical bilateral no útero, assim como múltiplas anastomoses das artérias arqueadas horizontais no interior do útero e anastomoses com arteríolas da vagina[7]. Dado que na TU as anastomoses vaginais não estão disponíveis, o suprimento arterial vem principalmente das duas artérias uterinas e, em menor extensão, das artérias ováricas[7]. Assumindo que existem ovários funcionais com artérias ováricas adequadas, apenas duas anastomoses arteriais uterinas são necessárias, uma vez que estas artérias estendem-se até ao fundo do útero e muitas vezes até às trompas de falópio[7].

As técnicas cirúrgicas para remoção do útero, retirando um dos cornos do útero na ovelha, com ou sem os anexos bilaterais, incluem incisão mediana da vagina com dissecção das artérias uterinas do ramo anterior da artéria ilíaca interna, da veia utero-ovárica e dos ureteres[16, 21]. Em estudos de curta duração a veia ovárica foi dividida perto do ponto de fusão com a veia uterina[21] e em estudos de longa duração foi adquirido um segmento aórtico, incluindo a origem da artéria ovárica[16].

Ramirez et al, 2008, descreveu um método mais simples para remoção do útero na ovelha, com anastomoses arteriais uterinas do tipo *end-to-end*, que não envolvia dissecção dos ureteres, evitando a sua imobilização e a formação de fístulas[17].

Em 1964, a reimplantação do útero e dos seus apêndices, usando a Omentopexia como técnica de revascularização, foi conseguida na ovelha, resultando em várias gravidezes subsequentes[7].

Apesar de tecnicamente mais difícil e exigente, a revascularização na transplantação uterina através de anastomoses vasculares tem sido utilizada em alguns modelos animais desde os anos 60[10].

Num estudo de curta duração, realizado na ovelha por *Dahm-Kähler P., 2008*, o útero foi transplantado na posição ortotópica, um pouco lateral à linha média para permitir a conexão vascular aos vasos ilíacos externos, que são facilmente acessíveis e podem ser mobilizados a relativamente longa distância[21]. Foi efectuada uma anastomose *end-to-side* da divisão anterior da artéria ilíaca interna e da veia utero-ovárica aos vasos ilíacos externos[21]. O útero foi fixado anastomosando a vagina e suturando o corpo uterino ao ligamento redondo[21]. A taxa de sucesso a curto prazo da técnica de anastomose utilizada neste estudo foi de 70%[16, 21].

Del Priore G., 2008, num estudo realizado em primatas, refere que a localização exacta da anastomose vascular é escolhida dependendo do comprimento dos vasos do dador e da anatomia do receptor, sendo os locais preferenciais, por ordem, os vasos ilíacos internos a curta distância distal à bifurcação dos vasos ilíacos, os vasos ilíacos externos, os vasos ilíacos comuns, a aorta e a veia cava[11]. As anastomoses utilizadas neste estudo foram do tipo lateral[11].

Quando há remoção de útero não funcional, como parte do procedimento de cirurgia de TU, a artéria uterina pode ser utilizada como localização de anastomose vascular[3, 17].

Num estudo efectuado com primatas não humanos e cabras, *Fageeh W., 2002*, refere que após anastomose vascular cervico-vaginal do tipo *end-to-end*, 8 dos 18 animais envolvidos desenvolveram oclusão e abscessos pélvicos devido a insuficiência do enxerto e trombose vascular em 12 das 16 (75%) conexões vasculares estabelecidas[20]. Consequentemente a técnica utilizada nos restantes animais foi modificada, e a anastomose utilizada foi do tipo *end-to-side* e realizada entre os vasos uterinos e os vasos ilíacos internos[20]. Esta modificação no procedimento levou a que houvesse um maior estoma anastomótico e uma maior taxa de sucesso nos restantes 10 animais, com uma patência vascular provada em 18 das 20 (90%) conexões vasculares efectuadas [20].

No que diz respeito à circulação venosa, *Altchek A., 2003*, refere que esta é o verdadeiro problema da TU, uma vez que as veias são mais numerosas e tortuosas com paredes finas e

delicadas, têm uma anatomia muito variável e só coalescem numa grande veia até muito depois da sua saída do útero[7]. Este autor refere que as anastomoses venosas podem ser realizadas utilizando a veia hipogástrica ou mesmo a veia cava inferior[7].

Segundo *Dahm-Kähler P., 2008*, um método para facilitar a anastomose vascular seria obter das duas artérias uterinas pedículos vasculares de maior comprimento, abrindo as duas artérias e, através de suturas, conectá-las a um vaso maior com um maior diâmetro[21]. Este procedimento poderia ser também aplicado às veias para formar duas veias de maior calibre e estes vasos poderiam depois ser anastomosados aos vasos ilíacos externos[21]. Este procedimento foi realizado num estudo com primatas não-humanos, mas a sobrevivência a longo prazo do enxerto foi insatisfatória[16].

- Preservação do útero – lesão de isquemia-reperfusão

As lesões de isquemia estão relacionadas com a perfusão pós-transplantação, função do enxerto e rejeição aguda e crónica[16].

A inflamação pós-isquémica induz maturação das células dendríticas no enxerto, iniciando uma resposta imune adaptativa no receptor que influencia a progressão da rejeição[16].

Num estudo realizado por *Wranning, 2005*, amostras de miométrio e endométrio humano foram colocados a 4°C, em *Perfadex*, acetato de Ringer ou solução da Universidade de Wisconsin, durante 6h ou 24h[5]. Os resultados obtidos indicaram que o tecido miometrial humano pode tolerar a isquemia fria até pelo menos 6h, se armazenado numa solução de protecção como a solução *Perfadex* ou a solução da Universidade de Wisconsin[5]. A solução *Perfadex* atingiu melhores resultados globais na protecção da isquemia: miométrio mantém capacidade contráctil até 24h de armazenamento em isquemia fria, nenhuma alteração histológica foi visualizada até 24h e a quantidade de glutathione reduzida foi menor[5].

Wranning, 2008, descreve um estudo realizado na ovelha de auto-transplantação uterina, em que foi efectuado *flushing in situ* com a solução de preservação acetato de Ringer, seguido de armazenamento frio[4]. O tempo de isquemia fria foi de 60 minutos e o segundo período de isquemia quente foi de 90 minutos[4]. Durante a reperfusão, amostras de sangue da veia uterina

revelaram alterações minor e reversíveis nos parâmetros relacionados com o metabolismo da glucose e o stress oxidativo[4]. Foi ainda encontrado um aumento na densidade neutrofílica uterina [4].

Fageeh, 2002, em estudo efectuado em primatas não-humanos, utilizou a solução *Euro-Collins* para *flushing* do útero, mas os tempos de isquemia não foram mencionados[20]. A inspecção da textura do tecido e da cor, às 6 e às 12 semanas pós-transplantação, indicaram viabilidade do órgão transplantado[20].

Ritcher, 2000, realizou um estudo com úteros humanos pós-histerectomia, colocando-os num sistema de perfusão extracorporal com regulação térmica e da humidade e recirculação da solução de preservação (Bicarbonato Krebs-Ringer)[18]. Foi demonstrado que mudar a solução de preservação cada 3/4h é o suficiente para manter a arquitectura do órgão e a vitalidade do tecido em condições sub-óptimas de oxigenação e nutrição[18].

- Imunossupressão e rejeição

A rejeição de um órgão alotransplantado ocorre devido a uma coordenação de respostas imunes contra antígenos de histocompatibilidade estranhos do enxerto e varia dependendo do órgão em questão e da sua imunogenicidade[16].

A rejeição de um órgão transplantado apenas não ocorrerá se for realizada entre gémeos monozigóticos, ou se houver perfeita compatibilidade do tipo de tecido e do grupo sanguíneo entre o dador e o receptor[3].

O processo de rejeição em alotransplantação uterina apenas foi totalmente estudado no rato, com resultados que indicam um processo e tempo de rejeição similar ao do aloenxerto cardíaco e um padrão de rejeição razoavelmente uniforme[28].

Uma das grandes diferenças entre o útero e as outras superfícies mucosas é a falta de organização do tecido linfóide, que pode estar relacionada com a sua pequena carga antigénica[29].

O feto é protegido contra agressões pelo sistema imune materno através de células T efectoras, células T reguladoras e células *natural-killer* uterinas[16]. Esta capacidade herdada de

tolerância local durante a gravidez pode conceder à TU alogénica uma menor propensão para a rejeição durante a gestação[16].

Há uma vasta experiência na utilização de terapêutica imunossupressora durante gravidez[1, 16]. Mais de 14000 gestações com feto vivo ocorreram na pós-transplantação de outros órgãos sob o efeito de imunossupressores[1, 3, 16].

Relativamente à terapêutica imunossupressora, existe referência a estudos que indicam um aumento do parto pré-termo, baixo peso ao nascimento e pré-eclampsia em doentes a efectuar imunossupressores, mas não há registo de malformações fetais com baixas dosagens[3, 7, 10, 16, 25].

Källen, 2005, num estudo sobre o *outcome* materno na gravidez em mulheres pós transplantadas, revelou que estas complicações obstétricas estavam presentes tanto antes como depois da transplantação, sugerindo que a causa destas não esteja relacionada com a terapêutica imunossupressora *per se*, mas sim com a doença/morbilidade subjacente[3, 27].

Vários autores referem a importância de se proceder a mais estudos em modelos animais, sobre rejeição e imunossupressão adequadas na TU[1, 3, 6, 10, 16].

- Gravidez após transplantação uterina

Para além da importância de atingir uma gravidez viável após a TU, é também importante determinar se a gravidez e o feto não são negativamente afectados[16]. Os efeitos negativos podem estar relacionados não só com a terapêutica imunossupressora, como também com a alteração do fluxo linfático e sanguíneo uterinos, a desnervação ou a alteração da fixação uterina[16, 27]. É possível haver uma falha estrutural causada por trombose de artérias major que suprimem o útero transplantado, aumentando o risco de morte fetal, parto pré-termo, infecção e perda de líquido amniótico[2].

Uma possível doente submetida a TU deverá realizar FIV antes da cirurgia de transplantação, de forma a assegurar o potencial de fertilização do casal, uma vez que a criopreservação do embrião diminui a sua exposição à terapêutica imunossupressora[16]. A FIV após

transplantação pode causar alterações da anatomia vascular e risco de infecção pélvica, devido ao estado imunodeprimido da doente[16].

Brännström, 2009, refere que apesar de nenhuma gravidez ter sido atingida após alotransplantação uterina, a cirurgia e as novas conexões vasculares provavelmente não interferem na gravidez[16].

- **Estudos em humanos**

- **Importância da traquelectomia**

O suprimento vascular do útero foi estudado em profundidade durante o desenvolvimento do procedimento adequado para a traquelectomia, uma cirurgia realizada em doentes jovens com cancro do colo do útero, com preservação da fertilidade[1].

Vários estudos centraram-se em como efectuar as anastomoses, mantendo o suprimento sanguíneo adequado ao útero e em como estes vasos funcionariam numa gravidez quando expostos a hipertrofia e aumento do fluxo sanguíneo[26].

Através destes estudos descobriu-se que apenas dois vasos (ováricos ou uterinos ou uma combinação destes), dos seis que contribuem para a vascularização uterina (ováricos, uterinos e vaginais), são necessários para preservar a viabilidade do útero, confirmando que o útero seria um bom candidato à transplantação[1, 23, 26].

- **Primeira transplantação uterina no humano**

A 6 de Abril de 2000 na Arábia Saudita, foi realizada a primeira TU no humano. O receptor tratava-se de uma mulher de 26 anos submetida a uma histerectomia 6 anos antes, devido a uma hemorragia pós-cesariana incontrolável[20]. O dador era uma mulher de 46 anos com quistos ováricos multiloculados, que dando o seu consentimento informado foi submetida a histerectomia modificada para preservação do tecido e da integridade vascular[20]. Para o efeito foi utilizada solução *Euro-Collins* modificada a 4°C como solução de preservação e as anastomoses do tipo *end-to-end* foram realizadas com segmentos veia safena[20]. Não foram realizadas anastomoses arteriais ou venosas ováricas[20].

A imunossupressão foi efectuada com ciclosporina, azatioprina e prednisolona e houve boa resposta endometrial à terapêutica com estrogênio-progestativo[20].

Ao 99º dia pós-transplantação ocorreu trombose vascular aguda do enxerto, com enfarte uterino, obrigando à realização de histerectomia[16, 20]. As trompas de falópio permaneceram viáveis sem sinais de rejeição[16, 20].

Segundo *Fageeh, 2002*, a falta de apoio útero-sagrado e útero-abdominal pode ter sido a causa de prolapso agudo e consequente trombose e enfarte uterino[20].

Este estudo demonstrou que a técnica de TU é viável, mas também que mais estudos em modelos animais são necessários para melhorar a técnica cirúrgica[10, 20].

- **Receptor e dador – critérios e cuidados**

Há várias considerações a tomar para se decidir se uma mulher com infertilidade uterina absoluta poderá ser, ou não, candidata a TU[10].

Alguns dos critérios considerados até agora são: a idade inferior a 35 anos[7], para que tenha uma reserva ovárica satisfatória e para que a FIV tenha uma elevada taxa de sucesso; não ter sido mãe biológica; ter uma situação social e familiar estável[10].

As doentes devem ainda ter extensa avaliação psicológica e estarem informadas sobre os possíveis riscos de uma TU e serem capazes de dar o seu consentimento informado[7].

Quanto ao dador, *Del Priore, 2007* refere, em estudo com dadores multiorgânicos, que os critérios são semelhantes aos utilizados na doação de outros órgãos: teste pré-operatório mandatório incluindo serologias do VIH (Vírus da Imunodeficiência Humana) e Hepatites negativas e gasimetria normal[22]. São necessários ainda alguns exames mais específicos adicionais, tais como citologia cervico-vaginal recente normal; Papiloma Vírus Humano negativo; ecografia pélvica ou ressonância magnética; idade do dador compreendida entre os 16 e os 45 anos; ciclos regulares; sem história de infertilidade prévia[1, 22].

Como critérios de exclusão do dador, o mesmo autor refere: leiomioma com tamanho superior a 1cm; história de doença inflamatória pélvica; displasia cervical; cancro endometrial ou ovárico; endometriose ou adenomiose; e qualquer anormalidade anatómica do útero[1, 22].

Contrariamente *Brännström, 2003*, refere que o dador deve estar vivo, ser voluntário para a doação do seu útero e com pelo menos um filho e sem desejo de ser mãe novamente, sendo a doação completamente altruísta[10]. Acrescenta ainda alguns critérios aos referidos anteriormente, como a realização de histerosalpingografia e biópsia endometrial[10]. Refere também que a idade do dador não é muito importante, desde que tenha ciclos ováricos ou esteja sob tratamento com terapêutica hormonal de substituição[10].

Preferencialmente, o dador seria familiar do receptor, como a mãe ou irmã, uma vez que a concordância do complexo de histocompatibilidade HLA e do grupo sanguíneo, seria maior e a dose imunossupressora utilizada seria menor[2, 10]. No caso desta situação ocorrer deve-se confirmar que não existe nenhum tipo de coerção familiar, sendo importante que o dador e o receptor sejam acompanhados por diferentes profissionais de saúde de modo a garantir a autonomia de ambos[2, 10, 16].

- **Factores éticos na transplantação uterina**

São várias as questões éticas que são postas em causa no âmbito da TU, abordando assuntos fundamentais como a percepção da procriação e parentalidade, assim como, os avanços da medicina[16].

A percepção destas questões não é globalmente homogénea e a diversidade de valores morais, religiosos e filosóficos vai dividir as diferentes sociedades humanas, tornando a TU aceitável em algumas sociedades e inaceitável noutras[16].

Embora a TU faça parte do grupo de transplantes *non-life-saving*, actualmente a transplantação de órgãos tem que ter em conta o custo-benefício, assim como a qualidade de vida do doente[1, 19]. Portanto, será eticamente aceitável a transplantação de um órgão que contribua positivamente para estes dois aspectos citados, sendo a qualidade de vida um elemento necessário na justificação ética de uma transplantação[19].

Actualmente a TU está classificada como uma técnica experimental, sendo necessário responder a questões como: Estará a técnica cirúrgica suficientemente desenvolvida, de tal modo que

permita que outra tentativa no humano seja realizada? Há dados suficientes sobre os efeitos dos imunossupressores sobre o feto?[1].

Francis Moore definiu os critérios para análise ética de uma inovação cirúrgica, compreendendo três componentes: investigação laboratorial, força de campo e estabilidade institucional[19]. Na TU a investigação laboratorial tem que envolver extensas experiências do procedimento em modelos animais com uma excelente taxa de sucesso, assim como estudos sobre a complexa vascularização pélvica[16]. A força de campo implica o envolvimento das especialidades de cirurgia, ginecologia e obstetrícia, imunologia e neonatologia[16]. O último critério, estabilidade institucional, no caso da TU a instituição tem que dispor dos meios e do suporte necessários, para procedimentos experimentais e boa relação entre os membros da equipa[1, 16, 19].

O consentimento informado é essencial e contém duas funções distintas: autorização e legitimação[19]. Mas embora o doente esteja disposto a submeter-se a determinados riscos, é eticamente aceitável submetê-lo apenas quando os benefícios são razoáveis e consistentes com os objectivos da medicina[19].

No entanto, outras objecções éticas envolvidas na TU estão mal esclarecidas, uma vez que este não pode ser realizado para preencher o desejo de uma mulher experienciar uma gravidez ou “dar à luz” *per se*[1]. Este procedimento deve ser reservado para permitir aos casais em que a mulher é portadora de infertilidade uterina absoluta a hipótese de terem um filho e consequentemente uma família[1-2].

O Comité para os Aspectos Éticos da Reprodução Humana e Saúde da Mulher da Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia (FIGO) lançou algumas *guidelines* sobre o tema da TU, referindo que devido à falta de informação relativamente à segurança e riscos para com os dadores vivos, este procedimento é considerado eticamente inapropriado[24].

CONCLUSÕES

A incapacidade de atingir uma gravidez e consequentemente ter uma vida reprodutiva normal, pode ser uma situação dramática para muitas mulheres.

Embora existam várias opções alternativas para ultrapassar a infertilidade, estas não trazem resultados satisfatórios ou não são suficientes para ultrapassar o tipo de infertilidade em questão, como acontece com certas formas de infertilidade uterina, quer sejam congénitas ou adquiridas.

A TU surge, neste contexto, como uma potencial opção de tratamento para estas causas únicas de infertilidade que, de outro modo, se apresentam como um tipo de infertilidade intratável.

Contudo, os estudos efectuados até à data não são suficientes. Há diferenças significativas na anatomia reprodutiva do humano e dos modelos animais utilizados em estudos e foram escassas, e de pouco sucesso, as experiências conduzidas até momento em primatas não humanos e mesmo no Homem.

Actualmente, a TU está classificada como uma técnica experimental, sendo necessário abordar diversas questões éticas implicadas nesta inovação cirúrgica.

Perante estas evidências, mais experiências devem ser efectuadas em modelos animais, antes que qualquer outra tentativa no humano seja novamente realizada.

BIBLIOGRAFIA

1. Nair, A., et al., *Uterus transplant: evidence and ethics*. Ann N Y Acad Sci, 2008. **1127**: p. 83-91.
2. Caplan, A.L., et al., *Moving the womb*. Hastings Cent Rep, 2007. **37**(3): p. 18-20.
3. Brannstrom, M. and C.A. Wranning, *Uterus transplantation: how far away from human trials?* Acta Obstet Gynecol Scand, 2008. **87**(11): p. 1097-100.
4. Wranning, C.A., et al., *Transplantation of the uterus in the sheep: oxidative stress and reperfusion injury after short-time cold storage*. Fertil Steril, 2008. **90**(3): p. 817-26.
5. Wranning, C.A., et al., *Short-term ischaemic storage of human uterine myometrium--basic studies towards uterine transplantation*. Hum Reprod, 2005. **20**(10): p. 2736-44.
6. Brannstrom, M., R. Racho El-Akouri, and C.A. Wranning, *Uterine transplantation*. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2003. **109**(2): p. 121-3.
7. Altchek, A., *Uterus transplantation*. Mt Sinai J Med, 2003. **70**(3): p. 154-62.
8. Morcel, K., L. Camborieux, and D. Guerrier, *Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser (MRKH) syndrome*. Orphanet J Rare Dis, 2007. **2**: p. 13.
9. Bedaiwy, M.A., A.Y. Shahin, and T. Falcone, *Reproductive organ transplantation: advances and controversies*. Fertil Steril, 2008. **90**(6): p. 2031-55.
10. Brannstrom, M., C.A. Wranning, and R. Racho El-Akouri, *Transplantation of the uterus*. Mol Cell Endocrinol, 2003. **202**(1-2): p. 177-84.
11. Del Priore, G., S. Schlatt, and J. Malanowska-Stega, *Uterus transplant techniques in primates: 10 years' experience*. Exp Clin Transplant, 2008. **6**(1): p. 87-94.
12. Marshall, L.M., et al., *Variation in the incidence of uterine leiomyoma among premenopausal women by age and race*. Obstet Gynecol, 1997. **90**(6): p. 967-73.
13. Pritts, E.A., W.H. Parker, and D.L. Olive, *Fibroids and infertility: an updated systematic review of the evidence*. Fertil Steril, 2009. **91**(4): p. 1215-23.
14. Bajekal, N. and T.C. Li, *Fibroids, infertility and pregnancy wastage*. Hum Reprod Update, 2000. **6**(6): p. 614-20.
15. Berman, J.M., *Intrauterine adhesions*. Semin Reprod Med, 2008. **26**(4): p. 349-55.
16. Brannstrom, M., C.A. Wranning, and A. Altchek, *Experimental uterus transplantation*. Hum Reprod Update, 2009.
17. Ramirez, E.R., et al., *Modified uterine transplant procedure in the sheep model*. J Minim Invasive Gynecol, 2008. **15**(3): p. 311-4.
18. Richter, O., et al., *Extracorporeal perfusion of the human uterus as an experimental model in gynaecology and reproductive medicine*. Hum Reprod, 2000. **15**(6): p. 1235-40.
19. Agich, G.J., *Extension of organ transplantation: some ethical considerations*. Mt Sinai J Med, 2003. **70**(3): p. 141-7.

20. Fageeh, W., et al., *Transplantation of the human uterus*. Int J Gynaecol Obstet, 2002. **76**(3): p. 245-51.
21. Dahm-Kahler, P., et al., *Transplantation of the uterus in sheep: methodology and early reperfusion events*. J Obstet Gynaecol Res, 2008. **34**(5): p. 784-93.
22. Del Priore, G., et al., *Human uterus retrieval from a multi-organ donor*. Obstet Gynecol, 2007. **109**(1): p. 101-4.
23. Del Priore, G., et al., *Uterine transplantation, abdominal trachelectomy, and other reproductive options for cancer patients*. Ann N Y Acad Sci, 2001. **943**: p. 287-95.
24. Milliez, J., *Uterine transplantation FIGO Committee for the Ethical Aspects of Human Reproduction and Women's Health*. Int J Gynaecol Obstet, 2009. **106**(3): p. 270.
25. Pearson, H., *Infertility researchers target uterus transplant*. Nature, 2007. **445**(7127): p. 466-7.
26. Sieunarine, K., et al., *Selective vessel ligation in the pelvis: an invaluable tool in certain surgical procedures*. Int J Gynecol Cancer, 2005. **15**(5): p. 967-73.
27. Kallen, B., et al., *Pregnancy outcome after maternal organ transplantation in Sweden*. BJOG, 2005. **112**(7): p. 904-9.
28. El-Akouri, R.R., et al., *Rejection patterns in allogeneic uterus transplantation in the mouse*. Hum Reprod, 2006. **21**(2): p. 436-42.
29. Robertson, S.A., *Control of the immunological environment of the uterus*. Rev Reprod, 2000. **5**(3): p. 164-74.
30. Brinsden, P.R., *Gestational surrogacy*. Hum Reprod Update, 2003. **9**(5): p. 483-91.