

GRAVIDEZ EM MULHERES SUBMETIDAS A TRANSPLANTE RENAL

ELSA T. MILHEIRAS, LUÍSA B. MARTINS, ROSALINDA RODRIGUES
Serviço de Ginecologia e Obstetrícia. Hospital Garcia de Orta. Almada.

RESUMO

As mulheres com doença renal em estágio terminal apresentam baixa fertilidade, situação que é revertida após o transplante renal. As grávidas previamente submetidas a transplante requerem acompanhamento diferenciado multidisciplinar e especial atenção deve ser dada à informação pré concepcional e às complicações mais frequentemente associadas. Apresentamos três casos de gravidez em mulheres transplantadas, vigiadas na nossa consulta e, a propósito, elaboramos uma revisão teórica do tema.

Palavras-chave: Transplante renal, gravidez, vigilância pré-natal.

SUMMARY

PREGNANCY IN WOMEN WITH RENAL TRANSPLANTATION

Women with end-stage chronic renal failure have low fertility. This condition is reverted after renal transplantation. Transplanted pregnant women require specialised care and particular attention must be devoted to both the preconception counselling and the most frequent complications associated with this type of pregnancies. The authors report three cases of pregnancy following renal transplantation occurred in our centre and we revise the literature on the subject.

Key-words: Pregnancy, renal transplantation, preconception counselling

INTRODUÇÃO

A insuficiência renal crónica cursa geralmente com uma infertilidade relativa. O retomar da função renal e endócrina ocorre rapidamente após o transplante renal, conduzindo a uma melhoria da fertilidade (uma em cada 50 mulheres transplantadas engravidada)¹⁻⁴. Este facto leva à necessidade de aconselhamento a todas as mulheres em idade fértil, relativamente a contraceção e à melhor altura para ocorrência de uma gravidez, com discussão das suas consequências²⁻⁴.

Inicialmente, a gravidez foi desaconselhada às mulheres transplantadas, dadas as complicações associadas e os efeitos secundários da terapêutica imunossupressora. Em 1958 ocorreu a primeira gravidez bem sucedida, neste grupo⁵. Actualmente, mais de 2000 casos foram descritos^{5,6}. Cerca de quarenta por cento das gestações não ultrapassam o primeiro trimestre e, das restantes, 92% terminam com sucesso^{2,3,5}. As principais complicações associadas incluem o parto pré termo, a restrição de crescimento intrauterino e a pré eclâmpsia².

A vigilância pré-natal da grávida com transplante renal deve ter lugar em consulta diferenciada multidisciplinar (Obstetrícia e Nefrologia)^{7,8}, dando especial ênfase ao controlo da tensão arterial, da função renal, episódios infecciosos e ao bem estar fetal.

Apresentamos três casos clínicos de gravidez em mulheres transplantadas, com vigilância pré-natal na consulta de medicina materno fetal do nosso hospital.

CASOS CLÍNICOS

Caso 1

M.J.D., 36 anos, primigesta, com antecedentes de lupus eritematoso disseminado e de insuficiência renal crónica desde os 22 anos. Fez hemodiálise tendo sido submetida a transplante renal aos 32 anos de idade. Como complicações salientam-se hipertensão arterial crónica (HTA) controlada com nifedipina, dois episódios de pielonefrite ao nível do enxerto e infecção a citomegalovírus (CMV).

A gravidez, ocorrida quatro anos após o transplante, foi planeada e vigiada desde as nove semanas, com consultas quinzenais de Obstetrícia e Nefrologia.

Durante a gestação fez terapêutica imunossupressora (ciclosporina - 150 mg/dia, *per os*; azatioprina - 100 mg diários, *per os*; prednisolona - 5 mg diários, *per os*), antibioterapia profiláctica (cefuroxima - 35 mg/dia, *per os*) e cálcio (500mg/dia). Manteve-se normotensa sem terapêutica anti-hipertensiva.

Da avaliação laboratorial mensal (Quadro I), salientam-se valores de creatinina de 1,2mg/dL no início da gestação e o aumento progressivo dos valores do ácido úrico,

atingindo 7,4 mg/dL às 35 semanas. O estudo microbiológico da urina manteve-se negativo. Verificou-se infecção vaginal a *Candida albicans* às 17 e 30 semanas, tendo sido medicada com clotrimazol.

Quadro I - Evolução analítica no caso 1

	6 semanas	18 semanas	28 semanas	35 semanas
Hemoglobina (mg/dL)	12.4	12.1	10.7	11.1
Ureia (mg/dL)	42	30	29	38
Creatinina (mg/dL)	1.21	1.14	1.0	1.2
Ácido úrico (mg/dL)		4.40	6.2	7.4

Do ponto de vista fetal, detectou-se artéria umbilical única, não tendo sido identificadas outras malformações. O feto apresentou índice de crescimento no percentil 25. Os estudos para avaliação de bem estar (cardiotocografia e perfil biofísico) apresentaram sempre critérios de bom prognóstico.

Às 36 semanas iniciou prurido generalizado, o que motivou internamento com a hipótese diagnóstica de colestase gravídica não confirmada laboratorialmente. Nesta data, a dosagem diária de prednisolona passou a 40 mg e iniciou maturação cervical, seguida de indução do trabalho de parto com dinoprostona. Às 37 semanas, realizou-se cesariana pela presença de sinais cardiotocográficos sugestivos de sofrimento fetal.

O puerpério decorreu sem complicações. Fez inibição da lactação com bromocriptina e manteve prednisolona a 40 mg/dia até ao sétimo dia após o parto, altura em que iniciou redução progressiva até atingir a dose de manutenção.

A alta hospitalar ocorreu ao quarto dia de pós-operatório, sem intercorrências.

O recém-nascido, do sexo feminino, pesava 2420 g, apresentando um índice de Apgar de 9 ao 1º minuto e de 10 ao 5º minuto. Teve alta no quarto dia de vida, clinicamente bem.

Caso 2

A.L.B.R., 31 anos, primigesta, com insuficiência renal crónica desde os 22 anos, por glomerulonefrite crónica. Fez hemodiálise até aos 26 anos, altura em que foi submetida a transplante renal. Como complicações salientam-se hipertensão arterial crónica (HTA) controlada com *enalapril*, infecção pelo Vírus de Hepatite C (VHC) sem repercussão nas provas de função hepática e infecção a CMV.

A doente engravidou quatro anos após o transplante, sendo esta gravidez planeada e vigiada desde as nove

semanas, quinzenalmente em consulta de Medicina Materno-Fetal e consulta de Nefrologia.

Durante a gestação fez terapêutica imunossupressora (ciclosporina - 200 mg diários, *per os*; azatioprina - 75 mg diários, *per os*; prednisolona - 5 mg diários, *per os*). Suspendeu enalapril às sete semanas de gestação mantendo-se normotensa até às 25 semanas. A partir de então, verificou-se aumento dos valores tensionais, que normalizaram com atenolol (50 mg/dia, *per os*).

Na avaliação laboratorial mensal destaca-se uma creatinina de 1.4 mg/dL no início da gestação, não se verificando outras alterações dignas de registo (Quadro II). O estudo microbiológico da urina manteve-se negativo.

Quadro II - Evolução analítica no caso 2

	9 semanas	16 semanas	22 semanas	26 semanas
Hemoglobina (mg/dL)	10	12.2	12.3	12.4
Plaquetas	301000	321000	312000	342000
Ureia (mg/dL)	52	39	29	36
Creatinina (mg/dL)	1.2	1.1	0.9	0.93
Ácido úrico (mg/dL)	7.8	6.6	6.0	7.8
AST (UI/L)	19	16	18	29
ALT (UI/L)	16	16	21	25
Proteinúria (g/dL)	7.8	7.3		6.8

Do ponto de vista fetal, não foram identificadas malformações e o índice de crescimento manteve-se entre os percentis 25 e 50.

Às 26 semanas iniciou hemorragia vaginal, que motivou internamento com o diagnóstico ecográfico de descolamento corioamniótico, e suspeita de rotura prematura de membranas. Durante o internamento fez repouso, hidratação endovenosa, antihipertensores, antibioterapia e indução da maturação pulmonar fetal. A remissão da hemorragia deu-se às 48 horas de internamento.

Iniciou trabalho de parto espontâneo às 28 semanas, tendo-se efectuado cesariana por feto em apresentação pélvica incompleta (modo pés). Às 24 horas de puerpério verificou-se aumento dos valores da tensão arterial, que normalizaram com a introdução de captopril (75 mg diários, divididos em três tomas). Fez-se inibição da lactação com bromocriptina.

A alta clínica ocorreu ao quarto dia de pós-operatório, normotensa e sem outras intercorrências.

O recém-nascido, do sexo feminino, pesava 870 g, apresentando um índice de Apgar de 7 ao 1º minuto e de 9 ao 5º minuto. Esteve internado na Unidade de Cuidados Intensivos de Neonatologia durante 56 dias, tendo sido submetido a ventilação assistida nos primeiros cinco dias. Como complicações salientam-se: doença de membrana hialina grau II, icterícia, anemia necessitando de transfu-

são, hemorragia intraventricular grau IV à direita e grau II à esquerda. Mantém vigilância em consulta de desenvolvimento do Hospital Garcia de Orta, encontrando-se actualmente com dois anos de idade e apresentando, como única complicação, hemiplegia esquerda de predomínio braquial.

Caso 3

F.M.S.R., 34 anos, Índice Obstétrico: 1-0-2-1, com primeira gestação aos 18 anos (complicada por pré - eclâmpsia e culminando num parto eutócico de termo, sem complicações) e duas interrupções voluntárias da gravidez. Antecedentes de infecções urinárias de repetição na infância e de tiroidectomia aos 25 anos (doença de Basedow-Graves), medicada habitualmente com levotiroxina 0.2 mg/dia.

A doente apresentou insuficiência renal crónica desde os 26 anos, de etiologia desconhecida, tendo, nessa altura, iniciado hemodiálise. Foi submetida a transplante renal aos 30 anos (por rim pielonefritico infectado). Como complicações salientam-se múltiplas transfusões sanguíneas (tendo iniciado eritropietina com sucesso), infecção a HCV e a CMV.

A gravidez, ocorrida quatro anos após o transplante, não foi planeada, tendo sido vigiada a partir das 10 semanas, com consultas quinzenais de Obstetrícia e Nefrologia e Endocrinologia.

Durante a gestação fez terapêutica imunossupressora (ciclosporina - 175 mg/dia, *per os*; prednisolona - 10 mg diários, *per os*), e levotiroxina 0,2 mg/dia. Manteve-se normotensa sem terapêutica anti - hipertensora.

Apresentou, ao longo da gestação, hipotiroidismo mal controlado (apesar das tentativas para ajustar a dose de levotiroxina), diabetes gestacional a partir das 34 semanas controlada só com dieta e anemia normocítica e normocrómica, com siderémia normal (valores de hemoglobina entre 7.8 e 9.8). De referir, também, episódio de infecção respiratória alta às 15 semanas, tratada com amoxicilina e ácido clavulânico.

Da avaliação laboratorial mensal, salientam-se valores de creatinina máximos de 1,0mg/dL e o aumento progressivo dos valores do ácido úrico e da ureia, atingindo 8,2 mg/dL e 46 mg/dL, respectivamente, às 36semanas. A proteinúria oscilou entre 30 e 100 mg/dL. O estudo microbiológico da urina manteve-se negativo.

Do ponto de vista fetal, não foram identificadas malformações e o índice de crescimento manteve-se no percentil 50. Os estudos para avaliação de bem-estar (cardiotocografia e perfil biofísico) apresentaram sempre critérios de bom prognóstico.

Decidiu-se indução do trabalho de parto às 37 sema-

nas e quatro dias com dinoprostone, resultando num parto eutócico, com recém-nascido do sexo masculino, pesando 3050 g e com índice de Apgar de 7 ao 1º minuto e 9 ao 5º minuto. Teve alta ao terceiro dia, clinicamente bem.

O puerpério decorreu sem complicações, tendo feito inibição da lactação com bromocriptina. A alta ocorreu três dias após o parto, sem intercorrências.

DISCUSSÃO

O aconselhamento pré-concepcional é mandatório nas situações de transplante renal^{7,8}, o que se verificou nos casos 1 e 2, alertando para os seguintes aspectos: altura ideal para ocorrência da gravidez, estado geral, função renal, controlo da tensão arterial, rejeição do enxerto e terapêutica imunossupressora. Os casais foram igualmente informados do risco de aborto espontâneo em cerca de 40% das gravidezes e de que mais de 90% das gestações que ultrapassam o primeiro trimestre apresentam um desfecho favorável. Quanto ao caso 3, a ocorrência de uma gestação não planeada impediu a prestação destas informações previamente à concepção.

No que respeita à altura da concepção, nos três casos apresentados, rondou os quatro anos após o transplante. A maioria dos autores defende que esta deve ser protelada até 18 a 24 meses, dado ser a altura em que se atinge uma estabilização da função do enxerto, da dose de manutenção da terapêutica imunossupressora e o completo restabelecimento pós cirúrgico^{1,5,7,8}.

Nos três casos, a vigilância pré-natal decorreu em consulta diferenciada multidisciplinar (Obstetrícia e Nefrologia), quinzenalmente até às 32 semanas e semanalmente a partir de então⁷⁻⁹. A avaliação laboratorial mensal incluiu: hemograma, contagem de plaquetas, doseamento sérico de creatinina, ureia e ácido úrico, clearance da creatinina, avaliação da função hepática, ionograma, calcémia, fosfatémia, proteinémia, urina tipo II, proteinúria de 24 horas e urocultura^{2,9}. Foi efectuada avaliação do crescimento fetal com intervalos de quatro semanas e a avaliação do bem-estar fetal iniciou-se às 28 semanas.

Tal como na gravidez normal, a taxa de filtração glomerular aumenta na mulher transplantada^{1,2} e este aumento é tanto mais significativo quanto melhor for a taxa de filtração glomerular pré-concepção. Recomendam-se valores de creatinina pré-concepcionais inferiores a 1,4 - 2,0mg/dL² (Quadro III), verificados em todos os casos descritos, contribuindo para a manutenção da função do enxerto ao longo da gestação com deterioração mínima ou mesmo nula.

As doentes transplantadas são mais susceptíveis a infecções. Durante a gravidez, as infecções do tracto

urinário são as mais frequentes, no entanto micoses, pneumonias, sépsis, infecções a CMV e infecções virais inespecíficas são também observadas.^{2,9} Todas as doentes apresentadas haviam tido infecção a CMV previamente à gravidez, acrescida de um episódio de pielonefrite do enxerto no caso 1 e de hepatite C nos casos 2 e 3. Durante a gravidez registaram-se dois episódios de vulvovaginite a candida no caso 1 e um episódio de infecção respiratória alta no caso 3.

Quadro III – Relação entre função renal e complicações obstétricas e pediátricas

Função renal	Problemas durante a gravidez (%)	Nados vivos (%)	Problemas a longo prazo(%)
Creatinina < 1,4 mg/dL	30	97	7
Creatinina > 1,4 mg/dL	82	75	27

Os episódios de rejeição, na era da azatioprina, complicam 9% das gestações (sendo esta incidência sobreponível à esperada nas doentes não grávidas)^{1,2,4,5,7,8} e a alteração permanente da função do enxerto surge em 15% dos casos. A rejeição ocorre frequentemente no puerpério e parece relacionar-se com o retorno ao estado imunitário pré-concepcional^{1,2,5}. Embora a ocorrência de episódios de rejeição durante a gestação constitua uma situação de diagnóstico diferencial difícil com outras entidades (pielonefrite aguda, glomerulonefrite recorrente, pré-eclâmpsia grave, nefrotoxicidade pela ciclosporina), sendo muitas vezes necessário o recurso a biópsia renal para o esclarecimento definitivo², não existiu qualquer indício de rejeição nos casos descritos.

Outro aspecto importante a ter em consideração é a hipertensão arterial, dado que a maioria das grávidas transplantadas, medicadas com ciclosporina são hipertensas e neste grupo, a HTA associa-se com baixo peso ao nascer¹⁻⁹. Nos casos 1 e 2 as doentes apresentavam hipertensão arterial previa à gravidez. O agravamento da HTA antes das 28 semanas, como se verificou no caso 2, associa-se a um pior prognóstico e, no terceiro trimestre, pode relacionar-se com uma deterioração da função renal^{1,5,8}.

O tratamento anti-hipertensor deve ser revisto no início da gravidez, uma vez que os inibidores da enzima de conversão da angiotensina estão contraindicados na gravidez^{3,7,8}. Uma alternativa a ponderar serão os bloqueadores dos canais de cálcio (contrariam o efeito vasoconstritor da ciclosporina). Apenas no caso 2 houve necessidade de recurso a terapêutica anti-hipertensora, tendo-se optado pela administração de atenolol.

A pré-eclâmpsia surge em cerca de 30% dos ca-

sos^{1,2,4,5,7,8}, o seu diagnóstico é difícil visto que estas doentes apresentam com frequência proteinúria e elevação dos valores do ácido úrico, prévios à gravidez². Não ocorreu em nenhum dos casos descritos.

O parto pré-termo, que se verificou no caso 2, apresenta-se como uma complicação relativamente comum, surgindo em 45 a 60% dos casos^{4,7,8}, podendo ser devido a intervenção por causas obstétricas, trabalho de parto pré-termo espontâneo e rotura prematura de membranas (caso 2)².

O ajuste da terapêutica imunossupressora realizou-se, como é recomendado, previamente à gravidez (casos 1 e 2) e durante a gravidez (caso 3), no sentido de serem atingidas as doses de manutenção, que não devem ultrapassar os 15 mg/dia de prednisolona, 2 mg/Kg/dia de azatioprina e 5 mg/Kg/dia de ciclosporina^{2,4}. As doses de manutenção deverão ser ajustadas quando se verifica diminuição do número de plaquetas ou dos eritrócitos ou alteração da função hepática^{2,9}, o que não ocorreu nas doentes apresentadas.

Na altura da concepção a proteinúria deve ser nula ou mínima^{1,2,5,7-9}. A sua presença associa-se a maior incidência de deterioração do enxerto durante a gravidez.

No que respeita ao parto, a via vaginal é a preferencial, uma vez que os problemas obstrutivos e/ou a lesão mecânica do enxerto são raros^{1,2,5}, salvo se existe osteodistrofia pélvica secundária à terapêutica prolongada com corticosteróides. No caso de ser necessária a realização de cesariana, deve preferir-se a incisão na linha média para evitar o traumatismo do enxerto². Na ausência de problemas obstétricos, está indicado aguardar pela instalação espontânea do trabalho de parto^{2,5}. A opção por esta via só foi possível no caso 3, dado que nos outros os casos, a existência de complicações obstétricas condicionaram o recurso ao parto por cesariana.

Durante o trabalho de parto, foram monitorizados: o equilíbrio hidroelectrolítico, o status cardiovascular e a temperatura axilar. Usou-se a máxima assépsia em todos os procedimentos, administrando-se antibioterapia profilática². O aumento das doses de corticoides apenas foi necessário no caso 1 dado que esta doente apresentava lupus eritematoso sistémico concomitante.

A amamentação foi desaconselhada, devido à escassez de dados relativos à passagem de azatioprina e ciclosporina para o leite materno (foram detectados níveis no leite superiores aos séricos em amostra simultânea)⁵.

A escolha do método contraceptivo reveste-se de algumas particularidades nestas doentes. Os anti-

concepcionais orais agravam a HTA e o tromboembolismo, podendo provocar alterações subtis no sistema imunitário, embora não estejam contraindicados^{2,5}. O dispositivo intrauterino apresenta uma eficácia reduzida, devido à terapêutica imunossupressora, aumentando igualmente o risco de desenvolvimento de doença inflamatória pélvica^{2,5}. Assim, a nossa orientação privilegiou os métodos de barreira, ou, em alternativa a laqueação tubária, considerando a paridade e o desejo dos casais.

No que se refere ao feto, cerca de metade dos recém-nascidos não apresenta problemas neonatais^{2,5}. As principais complicações incluem prematuridade (45 a 60%), como se verificou no caso 2, e recém-nascidos leves para a idade gestacional (20%)¹. Dentro das complicações neonatais, há a salientar: síndrome de dificuldade respiratória, leucopénia, trombocitopénia, insuficiência adreno-cortical e infecção^{1,2,4}.

O follow-up a longo prazo é limitado, no entanto, não foi identificado nenhum padrão predominante em termos de malformações fetais^{1,2,4,9}. Nos casos apresentados, identificou-se apenas uma artéria umbilical única (caso 1).

A azatioprina causa anomalias nos cromossomas leucocitários que desaparecem espontaneamente após dois anos. Pensa-se que, noutros tecidos, estas anomalias possam não ser temporárias, originando sequelas como o aparecimento de neoplasias ou anomalias na capacidade reprodutora da geração seguinte².

CONCLUSÃO

Passaram pouco mais de 30 anos desde que se generalizou a gravidez em mulheres com transplante renal, conseqüentemente poucos dados a longo prazo se encontram disponíveis^{1,5}.

Estes três casos ilustram o número crescente de gravidezes em mulheres transplantadas, com as complicações inerentes, para as quais os centros diferenciados devem estar preparados.

O sucesso do transplante traduz-se na sobrevivência da mulher e do enxerto. Sabe-se que cerca de 80% das transplantadas de dadores vivos sobrevivem até aos cinco anos, reduzindo-se esta percentagem para 40 a 50%, se o dador for um cadáver^{1,5}. Os dados actuais permitem-nos concluir que a gravidez não influencia negativamente quer a função quer a sobrevivência do enxerto.

A abordagem destas grávidas deve ser sempre multidisciplinar e continuamente actualizada, de acordo com os novos dados e as novas drogas que vão surgindo.

BIBLIOGRAFIA

1. DAVISON J M, MILNE JEC: Pregnancy and renal transplantation. *British Journal of Urology*, 1997; 80(suppl.1): 29-32.
2. DAVISON JM: Renal transplantation and pregnancy. *American Journal of Kidney Diseases*, 1997; IX (4): 374-380.
3. JUNGERS P, CHAUVEAU D: Pregnancy in renal disease. *Kidney International*, 1997; 52: 871- 875.
4. IMBASCIATI E, PONTICELLI C: Pregnancy and renal Disease. Predictors for fetal and maternal outcome. *Am J Nephrol*, 1991; 11: 353-362.
5. DAVISON, JM: Dialysis, Transplantation, and Pregnancy. *American Journal of Kidney Diseases*, 1991; XVII (2): 127-132.
6. TOURRAINE JL, AUDRA PH, LEFRANÇOIS N, GARNIER J L, DARGENT D, MARTIN X, GUÉRARD A: Pregnancy in renal transplant patients: 45 case reports. *Tranplantation Proceedings*, 1997; 29: 2472-2474.
7. HOU S: Pregnancy in End - Stage renal disease. *Advances in Renal Replacement Therapy*, 1998; 5 (1): 1-73.
8. HUSSEY M J, POMBAR, X: Obstetric care for renal allograft recipients or for women treated with hemodialysis or peritoneal dialysis during pregnancy. *Advances in renal replacement therapy*, 1998; 5 (1): 3-13.
9. DAVISON J M, ARMENTI V T, MORITZ MJ: Medical Management of the Pregnant Transplant Recipient. *Advances in Renal Replacement Therapy*, 1998; 5(1):14-23.