RAQUEL GRECCO TEIXEIRA RIBEIRO

**Análise dos resultados maternos e perinatais
das gestantes transplantadas renais**

Dissertação apresentada à Faculdade de
Medicina da Universidade de São Paulo
para obtenção do título de Mestre em
Ciências.

Área de concentração: Obstetrícia e
Ginecologia

Orientador: Prof. Dr. Soubhi Kahhale

São Paulo

2010

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Ribeiro, Raquel Grecco Teixeira

Análise dos resultados maternos e perinatais das gestantes transplantadas renais
/ Raquel Grecco Teixeira Ribeiro. -- São Paulo, 2010.

Dissertação(mestrado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
Departamento de Obstetrícia e Ginecologia.

Área de concentração: Obstetrícia e Ginecologia.
Orientador: Soubhi Kahhale.

Descritores: 1.Gravidez 2.Transplante de rim 3.Resultado da gravidez
4.Hipertensão induzida pela gravidez

USP/FM/SBD-066/10

*"O segredo é não correr atrás das
borboletas... É cuidar do
jardim para que elas
venham até você."*

Mário Quintana

Dedicatória

Ao meu marido **Miguel**, que a cada
dia eu mais admiro. Pelo amor,
paciência, compreensão, motivação
durante todas as fases deste trabalho,
e durante todos anos que estamos
juntos.

Aos meus filhos, **Guilherme** e **Giulia**,
minhas verdadeiras obras primas.

À minha irmã, **Aline**, que mesmo
distante, mantém-se presente em
todos os momentos importantes da
minha vida profissional e pessoal.

Agradecimentos Especiais

Ao **Professor Doutor Soubhi Kahhale**,
meu orientador, sábio professor, por sua
dedicação e disponibilidade constantes na
orientação deste trabalho. Suas preciosas
sugestões, neste trabalho e na vida, foram de
suma importância. Exemplo a ser admirado e
seguido, meu sincero agradecimento.

Aos meus pais, **Magda e Paulo**,
minha eterna gratidão, pelos seus
exemplos e apoio.

Agradecimentos

Ao **Professor Doutor Marcelo Zugaib**, digníssimo Professor Titular de Obstetrícia do departamento de Obstetrícia e Ginecologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, pela oportunidade de realização deste trabalho e pelo aprendizado nesta clínica.

À **Doutora Eliane Aparecida Alves**, à **Doutora Maria Rita Bortolotto** e ao **Doutor Nilton Hideto Takiuti**, pelos conselhos, atenção e inestimável ajuda na elaboração deste trabalho e participação do grupo de Hipertensão Arterial neste serviço.

À **Professora Doutora Roseli Mieko Yamamoto Nomura**, à **Doutora Maria de Lourdes Brizot** ao **Doutor Nilton Hideto Takiuti**, pela valiosa apreciação desta pesquisa quando apresentada para Qualificação.

Ao **Professor Doutor Seizo Miyadahira**, pelo cuidado na leitura deste trabalho, como suplente da banca de Qualificação.

À **Doutora Rossana Puccineli Vieira Francisco**, pelo apoio fundamental, não somente como coordenadora da pós-graduação, mas pela sensibilidade de suas palavras nos momentos em que precisei.

À **Professora Doutora Vera Jornada Krebs**, pelo acesso aos dados do Berçário Anexo à Maternidade e pela solícita ajuda no entendimento da pediatria neonatal.

À amiga **Cristiane Ortigosa Rocha**, pelo companheirismo, incentivo, em todos os momentos.

Aos colegas de pós-graduação, **Vinicius Pacheco Zanlorenci, Renata Lopes Ribeiro, Andréia Sapienza**, pela amizade e apoio durante a realização deste trabalho.

À **Sra. Inês Muras Fuentes Jazra**, à **Sra Soraia Cristina Ferreira da Silva**, ao **Alan Garcia da Silva**, ao **Willian Torres**, pela competência, disponibilidade, auxílio, apoio e incentivo oferecidos.

Às amigas, **Sonia Azevedo Pinelo, Cláudia Avari Padovan, Mercedes Garcia Goes, Cristina Rama Toshio** por sua amizade, apoio e incentivo.

Sumário

Lista de abreviaturas

Lista de figuras

Lista de tabelas

RESUMO

SUMMARY

1. INTRODUÇÃO.....	1
2. REVISÃO DA LITERATURA.....	12
3. OBJETIVOS.....	32
4. CASUÍSTICA E MÉTODOS.....	34
4.1. Seleção de pacientes.....	35
4,2 Tipo de estudo.....	35
4.3 critérios de inclusão.....	35
4.4 método.....	36
4.5 Análise estatística.....	46
4.6 Considerações ética.....	47
5. RESULTADOS.....	48
5.1 Caracterização da população.....	49
5.2 Avaliação das variáveis relativas ao Transplante Renal.....	52
5.3 Avaliação Clínica materna.....	60
5.4 Avaliação do recém-nato.....	70
6. DISCUSSÃO.....	77
7 CONCLUSÕES.....	104
8. ANEXOS.....	106
9. REFERÊNCIAS.....	115

Lista de abreviaturas e siglas

HAC	hipertensão arterial crônica
IRC	insuficiência renal crônica
IRA	insuficiência renal aguda
DM	diabete melitos
ITU	infecção do trato urinário
IgA	imunoglobina A
HCFMUSP	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
RCF	restrição de crescimento fetal
PA	pressão arterial
PIG	pequeno para idade gestacional
AIG	adequado para a idade gestacional
GIG	grande para idade gestacional
UTI	unidade de terapia intensiva
DMG	diabetes melitos gestacional
RN	recém-nascido
TPP	trabalho de parto prematuro
MMF	micofenolato mofetil
OF	óbito fetal
RPMO	rotura prematura das membranas ovulares
DHEG	doença hipertensiva específica da gestação
DHEG+HAC	doença hipertensiva específica gestacional sobreposta à hipertensão crônica
IG	idade gestacional
Hb	hemoglobina
Ht	hematócrito
DMH	doença da membrana hialina
SAF	síndrome dos anticorpos anti-fosfolípidos
AAS	ácido acetil salicílico

Lista de Figuras

Figura 1	Distribuição da população segundo o resultado da gestação 50
Figura 2	Representação das pacientes de acordo com a idade gestacional de início do pré-natal, expressas em semanas 54
Figura 3	Representação das pacientes de acordo com a presença de anemia no início do pré-natal 58
Figura 4	Representação das pacientes de acordo com a presença de anemia no momento do parto 58
Figura 5	Distribuição das pacientes de acordo com a necessidade do uso de eritropoetina e hemotransfusão durante o pré-natal 59
Figura 6	Adequação do peso a idade gestacional nos 21 recém-natos analisados 64
Figura 7	Representação dos 21 recém-natos de acordo com a classificação do peso ao nascimento 65
Figura 8	Representação dos 15 recém-nascidos prematuros de acordo com a faixa de idade gestacional 67

Lista de Tabelas

- Tabela 1** Características das 31 gestantes transplantadas renais 51
- Tabela 2** Características das gestações estudadas relativas ao Transplante Renal 52
- Tabela 3** Doença de evoluiu para Insuficiência Renal, determinando o Transplante 53
- Tabela 4** Esquema de imunossupressor utilizado pelas pacientes 53
- Tabela 5** Comportamento da Pressão Arterial das pacientes estudada no início do pré-natal e no momento do parto 55
- Tabela 6** Distribuição das drogas anti-hipertensivas 56
- Tabela 7** Apresentação das pacientes de acordo com as intercorrências obstétricas observadas no estudo 60
- Tabela 8** Perfil laboratorial das pacientes no início do pré-natal e momento do parto 61
- Tabela 9** Distribuição dos RN divididos em pequenos para a idade gestacional e adequados para a idade gestacional, de acordo com os níveis maternos de uréia, creatinina, ácido úrico e hemoglobina no momento do parto 66
- Tabela 10** Apresentação dos resultados de pH de sangue de artéria umbilical, necessidade de UTI neonatal após o nascimento e tempo de internação no berçário 68
- Tabela 11** Apresentação das complicações neonatais observadas nos 21 casos
- Tabela 12** Perfil Laboratorial do primeiro óbito 71
- Tabela 13** Perfil laboratorial do segundo óbito fetal 72
- Tabela 14** Perfil Laboratorial do terceiro óbito fetal 74

Tabela 15 Distribuição da prematuridade e adequação de peso relacionada ao tempo de transplante 75

Tabela 16 Distribuição da prematuridade e o esquema de droga imunossupressora utilizada 76

Resumo

Ribeiro, RGT. *Análise dos resultados obstétricos e perinatais das gestantes submetidas a transplante renal prévio* [Dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2009. 129p.

Introdução: A gestação após transplante de órgãos tem se tornado cada vez mais comum, especialmente após avanços das técnicas em relação ao transplante e novos imunossuppressores adotados na terapêutica. **Objetivo:** Avaliar os resultados maternos e perinatais das pacientes gestantes submetidas a transplante renal prévio. **Método:** No período de 1995 a 2007, foram avaliados retrospectivamente todos os casos de pacientes submetidas a transplante renal, que tiveram parto na Clínica Obstétrica do HCFMUSP. **Resultados:** Foram selecionadas 31 gestações em 22 pacientes. A idade média foi de 29 anos (18-39). Em 52% dos casos (16 casos) a gestação ocorreu 5 anos após o transplante. Em 21 pacientes (68%) o esquema imunossupressor utilizado foi composto por ciclosporina, azatioprina e prednisona. A incidência de abortamentos foi de 22% (7 casos). A hipertensão esteve presente em 21 casos (87,5%), seguida de anemia 17 (70,83%) e prematuridade 15 (71%). A função renal no início do pré-natal teve o seguinte comportamento: uréia no início $45 \pm 7,1$ mg/dl (28-105) e no parto $68 \pm 27,6$ (35-128); creatinina no início do pré-natal $1,28 \pm 0,55$ mg/dl (0,9-3,6) e no parto $2,06 \pm 1,16$ mg/dl (1,12-6,4); ácido úrico no início $6,1 \pm 1,5$ mg/dl (3,5-9,2) e no parto $8,54 \pm 2,79$ mg/dl (2-14) e a proteinúria de 24 horas no início $0,19 \pm 0,09$ g/vol.24h (0,03-0,31) e no parto $1,34 \pm 0,96$ g/vol.24h (0,11-3,65). A via de parto: oito (33%) partos por via vaginal e 16 (66%) foram cesarianas. A idade gestacional média ao nascimento foi de $34,8 \pm 2,29$ semanas (28-38) e o peso ao nascimento foi $2366,5 \pm 261,6$ g (1100-4650). As complicações neonatais foram: icterícia 15 (71,5%); desconforto respiratório 10 (47,6%); hipoglicemia 5 (23,8%); anemia 4 (19%), intubação orotraqueal 3 (14,3%), utilização NPP 3 (14,3%), hipocalcemia 3 (14,3); pneumonia 2 (9,5%); hemorragia intracraniana 1 (4,8%) e sepse 1 (4,8). Ocorreram 3 óbitos fetais. **Conclusão:** a taxa de sobrevivência neonatal no estudo foi de 88%, a hipertensão foi a intercorrência materna mais frequente, a utilização da terapêutica imunossupressora utilizada não levou a malformação fetal e a morbidade neonatal esteve associada a complicações inerentes da prematuridade 15 casos (71%).

Descritores: 1 Gravidez; 2 Transplante Renal; 3 Resultado da gravidez; 4 Hipertensão na gravidez

Summary

Ribeiro, RGT. *Analysis of obstetrical and neonatal outcomes in pregnant women post renal transplantation*. [Dissertation]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2009. 129p.

Introduction: The pregnancy after organ transplant has become very common, especially after the technical advance related to new immunosuppressive therapy on the transplant. **Objective:** Analysis of the maternal and pregnancy outcomes of the patients that has renal transplant. **Method:** During the period between 1995 and 2007, it was analyzed retrospectively all the patient submitted on renal transplant, and also has had delivery in the Hospital das Clínicas of the University of São Paulo Medical School. **Results:** We have obtained a total of 31 pregnancies in 22 patients. The average age was 29 years of age (18-39). In 52 % of the cases (16 cases) the pregnancy occurred 5 years after the transplant. In 21 patients (68%) the immunosuppressive treatment used was based on ciclosporine, azatioprine and prednisone. The incidence of abortion was 22% (7 cases), that was excluded. The hypertension was present in 21 cases (87,5%), followed by anemia 17 (70,83%) and prematurity 15 (71%). In the beginning of the pre-natal the renal function presented the following: serum urea in the beginning of prenatal care was $45 \pm 7,1$ mg/dl (28-105) and the time of delivery was $68 \pm 27,6$ (35-128); serum creatinine in the beginning was $1,28 \pm 0,55$ mg/dl (0,9-3,6) and the time of delivery was $2,06 \pm 1,16$ mg/dl (1,12-6,4); serum uric acid in the beginning of prenatal care was $6,1 \pm 1,5$ mg/dl (3,5-9,2) and the time of delivery was $8,54 \pm 2,79$ mg/dl (2-14). The proteinuria 24 hours at the beginning of prenatal care was $0,19 \pm 0,09$ g/vol.24h (0,03-0,31) and the time of delivery was $1,34 \pm 0,96$ g/vol.24h (0,11-3,65). Cesarean section was performed in 16 (66%) cases, vaginal delivery in 8 (33%). The mean gestational age at delivery was $34,8 \pm 2,29$ weeks (range: 28-38) and the mean birthweight at delivery was $2366,5 \pm 261,6$ g (range 1100-4650). The neonatal complications were observed during the study: ictericia 15 (71,5%); respiratory distress 10 (47,6%); hipoglicemia 5 (23,8%); anemia 4 (19%), orotracheal intubation 3 (14,3%), use of NPP 3 (14,3%), hipocalcemia 3 (14,3); pneumonie 2 (9,5%); intracranial hemorrhage 1 (4,8%) e sepsis 1 (4,8). Occurred 3 fetal deaths. **Conclusion:** in the study the statistics of neonatal success was 88%, the most frequent maternal complication was the hypertension. The immunosuppressive therapy utilized didn't cause fetal malformation and the neonatal morbid was associated with prematurity complications itself in 15 cases (71%).

Descriptors: 1. Pregnancy; 2. Renal Transplant; 3. Pregnancy outcome; 4. Hypertension, pregnancy-induced

1. INTRODUÇÃO

1. INTRODUÇÃO

A perspectiva de controle e reversão das manifestações da insuficiência renal crônica melhorou bastante com o advento dos transplantes renais. Esse método terapêutico permitiu que mulheres em fases avançadas de uremia, habitualmente amenorréicas e inférteis, recuperassem plenamente a função reprodutiva (1-3).

A gravidez em mulheres com doença renal pré-existente foi, por muito tempo, considerada perigosa. Na década de 1940, não era possível ser feito um tratamento efetivo para as pacientes portadoras de doença renal, nem tão pouco os antibióticos, corticóides, imunossupressores ou anti-hipertensivos eram utilizados de maneira efetiva. As mulheres eram desencorajadas a engravidar e algumas acabavam engravidando pelo desejo de ser mães, ignorando o aconselhamento médico (4). Nesses casos, freqüentemente indicava-se a interrupção da gestação ou até mesmo, em alguns casos, a esterilização da paciente devido ao grande risco materno e ao grande número de complicações perinatais (5).

Com o progresso das técnicas de diagnóstico e com os tratamentos instituídos, esse cenário foi mudando e, em 1970, Lindheimer et al observam o sucesso das gestações em pacientes

com doença renal, sem piora da função renal, em detrimento da gestação (6).

Seguindo essa evolução e até a década de 1980, eram raras as pacientes que engravidavam com doença renal, se os níveis de creatinina fossem $> 1,4$ mg/dl. Passados dez anos, sete publicações apontam 226 gestações em 196 mulheres com doença renal moderada e grave. Todavia, demonstrava-se nesses casos que a progressão da doença renal ocorria rapidamente (7, 8).

A partir de então, ficou estabelecido que gestantes com doença renal com comprometimento funcional discreto (creatinina $< 1,4$ mg/dl), sem hipertensão arterial crônica (HAC), têm bom prognóstico gestacional e, em geral não ocorre deteriorização da função renal. Em contrapartida, aquelas que cursam com insuficiência renal grave (creatinina $> 2,8$) e hipertensão não controlada, têm reduzidas as chances de gravidez e, caso esta ocorra, a função renal pode deteriorar (9).

Cabe ressaltar ainda que pacientes com doença renal aumentam a susceptibilidade à pré-eclâmpsia, que pode ocorrer mais precocemente e, portanto, com maior gravidade, constituindo assim, um dos principais riscos para este grupo de gestantes (10).

Sabe-se que a maioria das pacientes com nefropatia, evolui para a insuficiência renal crônica (IRC) em período que pode variar em função da doença estabelecida (glomerulopatias, doença canalículo intersticial, doença vascular por HAC ou diabetes melitos (DM), infecções do trato urinário (ITU) de repetição ou ainda induzidas por drogas, etc.), do diagnóstico precoce e do tratamento instituído. Assim, observa-se um contingente de mulheres em idade fértil, com insuficiência renal crônica, que necessitam de tratamento dialítico.

Alguns estudos demonstram que em determinados subtipos de doença renal, como esclerose glomerular focal, esclerose glomerular segmentar e nefropatia por IgA, o curso natural é afetado com a gestação, mesmo nos casos em que a função renal encontra-se preservada, e isso torna-se mais evidente nas pacientes que são hipertensas e/ou possuem proteinúria positiva antes da concepção. A deteriorização da função renal ocorre nos casos de doença renal moderada e grave, numa proporção que pode variar de 23% a 43% (11).

No que diz respeito às inter-relações entre a doença renal e a possibilidade de gravidez, verifica-se que mulheres portadoras de IRC são, freqüentemente, inférteis. Estima-se uma taxa de gestação de 1:200 entre aquelas submetidas ao tratamento

dialítico. Por outro lado, após o transplante observa-se notável elevação das possibilidades de concepção, com relatos de gravidez, na literatura internacional, de um a cada 50 casos (12, 13).

Em trabalho recentemente realizado na Clínica Obstétrica da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP), uma análise retrospectiva de 30 gestações em pacientes dialíticas, a prematuridade está presente em 75% dos casos, sendo que, mais de 70% apresentam anemia. Verifica-se também neste estudo uma associação positiva entre níveis de uréia maiores que 100 mg/dl e recém-nascidos pequenos para a idade gestacional (14).

A análise desses dados permite concluir que, em pacientes com doença renal de qualquer etiologia em que haja prejuízo da função renal suficiente para elevar a creatinina sérica acima de 2,0 mg/dL, a ocorrência de gravidez é excepcional. Apesar disso, é cada vez mais comum ocorrer gestação em pacientes com transplante de rim, menos freqüente em pacientes com insuficiência renal e ocasionalmente ocorre em mulheres que estão em tratamento dialítico (2).

Com base nesses estudos, remanesce o questionamento, com relação à gestação antes ou após o transplante renal. Essa questão deve seguir alguns critérios para ser respondida, pois devem ser individualizados os casos, com relação à diálise, as vantagens existentes no que diz respeito à não exposição do produto conceptual aos agentes imunossupressores, não havendo risco também de perda do enxerto. Porém, os estudos também demonstram que as pacientes dialíticas cursam mais com pré-eclâmpsia, partos prematuros e restrição de crescimento fetal (RCF), e que os resultados perinatais nas pacientes transplantadas costumam ser melhores nos casos em que a função renal está preservada e a HAC controlada (2, 15).

O transplante renal tem sido adotado como forma de tratamento nos casos de falência renal desde 1950 (16). O primeiro sucesso obtido na gestação ocorreu em 1958 e foi descrito em 1960. Tratava-se de uma paciente de 22 anos de idade, portadora de transplante renal, que havia recebido o enxerto de sua irmã gêmea idêntica e fazia uso de prednisona e azatioprina. O parto foi realizado com 36 semanas, com recém-nascido em boas condições; o enxerto manteve-se estável no pós-parto (17, 18).

A gestação pós-transplante renal não é incomum, contando já com uma experiência mundial descrita em 1990 com mais de 1500 casos (19). Uma década depois, uma publicação relata mais de 7.000 gestações ocorridas em pacientes transplantadas renais em todo o mundo (16, 20).

A evolução da gestação não difere da de pacientes não transplantadas, sendo que na maioria dos casos há melhora da função renal durante a gestação, mas em cerca de 15% há deteriorização permanente da mesma. A proteinúria aparece de forma discreta, porém o mecanismo não está bem esclarecido. A incidência de pré-eclampsia é maior que na população em geral e pode atingir 30% dos casos (21, 22).

A incidência de abortos varia de 5 a 45% (1). Tal incidência é explicada pelo fato de cerca de 30% das gestações nos centros estrangeiros serem interrompidas no primeiro trimestre. Das que evoluem, 90% são bem sucedidas. A prematuridade ocorre em cerca de 45% dos casos e RCF em 20%. Há também descrição de complicações neonatais como a síndrome do desconforto respiratório, leucopenia, infecções, trombocitopenia e insuficiência adrenal (23).

O parto, na maioria das vezes, nas pacientes transplantadas pode ser por via vaginal. O medo de uma eventual desproporção cefalopélvica pela presença do enxerto na cavidade pélvica é infundado (24). Porém, em algumas pacientes com fetos grandes ou com rim enxertado na pequena pelve, a cesárea torna-se imperiosa.

O aconselhamento pré-concepcional é mandatório nas situações de transplante renal, para que a gestação ocorra com função renal satisfatória, pressão arterial (PA) controlada, estado do enxerto e terapêutica imunossupressora adequada.

A gestação na paciente com transplante renal deve ser encarada como de alto risco e deve ter acompanhamento concomitante com o obstetra e o nefrologista (2, 25). Nessa situação, o rim transplantado poderá apresentar algum grau de comprometimento prévio à gestação pela doença de base da paciente, além de sofrer ainda a sobrecarga conseqüente ao aumento da filtração glomerular, descontrole da pressão arterial, desbalanço na droga imunossupressora e, finalmente, poderá apresentar um quadro de pré-eclâmpsia, tanto na sua forma pura como na sobreposta a HAC. Todas essas possibilidades poderão colocar em risco a paciente, o seu rim transplantado e o produto da concepção. Deve haver um cuidado especial no controle da PA,

função renal (aumento de 20-30% dos níveis de creatinina são considerados significativos para o risco de disfunção do enxerto) e possíveis complicações infecciosas, bem como a monitorização do desenvolvimento e vitalidade fetal, sendo que o ideal para que a gestação tenha bons resultados é que a paciente esteja com função renal e PA controladas, creatinina sérica menor que 2,0 mg/dl e proteinúria ausente ou mínima (2, 26).

Na gravidez normal, há aumento da taxa de filtração glomerular, e esse aumento é tão mais significativo quanto melhor estiver a função renal pré-concepcional, Portanto, é recomendado que os níveis séricos de creatinina pré-concepcionais estejam abaixo de 2,0 mg/dl (27).

No acompanhamento do pré-natal numa gestante transplantada, deve ser levada em consideração a utilização das drogas empregadas para a manutenção do enxerto - de forma que não haja rejeição - e suas possíveis repercussões sobre o produto conceptual. A ciclosporina, assim como o tacrolimos, por exemplo, devem ser monitorados através das dosagens séricas para que se faça o ajuste da dose, devido às modificações fisiológicas do organismo materno e metabolização fetal (28-31).

No que diz respeito aos resultados perinatais obtidos ao longo dos anos de estudos em relação à gestação e transplante renal, a grande maioria deles encoraja as mulheres a engravidar uma vez respeitados os critérios já citados anteriormente com relação à função renal e controle clínico adequado. O sucesso das gestações varia de 65 a 90%, excluídas as complicações inerentes ao primeiro trimestre. A prematuridade entre 30 e 60%, hipertensão incluindo pré-eclampsia entre 30 e 65%, pequenos para a idade gestacional (PIG) de 40 a 55%, ITU de 5%, hospitalização em unidade de terapia intensiva (UTI) neonatal em 35% (4, 32-37).

A terapia imunossupressora preconizada durante a gestação pelo *European Best Practice Guidelines* baseia-se na utilização de ciclosporina ou tacrolimos com ou sem corticóides e a azatioprina pode ser mantida nos casos de transplante renal (38).

No que diz respeito às possíveis malformações causadas pelo uso de imunossupressores, embora seja comprovada em animais em altas doses, não tem se verificado em seres humanos nas doses aplicadas, mas fica a mensagem que se deve firmar estas informações para que seja definitiva e isso não está bem estabelecido (39).

Na literatura mundial há um grande número de trabalhos, porém não muito bem estabelecidos, quanto ao melhor tratamento e manejo dessas pacientes, assim como a segurança nas drogas utilizadas na gestação e os efeitos que as mesmas produzem sobre o feto e o RN. Por ser a Clínica Obstétrica da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo um serviço de referência em pacientes de alto risco, e como tal, pacientes transplantadas são encaminhadas e acompanhadas neste Serviço, tal fato motivou nosso estudo dos resultados maternos e perinatais das pacientes gestantes submetidas a transplante renal nos últimos 12 anos, com intenção de atualizar o protocolo de atendimento a essas pacientes.

2. REVISÃO DE LITERATURA

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1. Transplante renal

O primeiro transplante renal realizado no ser humano data de 1906 e foi um xenotransplante feito em Lyon por Jaboulay. Em 1933, o russo Voronoy realizou o primeiro alotransplante humano, ao implantar um rim de cadáver nos vasos femurais de um paciente com insuficiência renal aguda (40).

O primeiro transplante renal com sucesso comprovado foi realizado em Boston, em 1954, tratando-se de um isotransplante entre gêmeos idênticos de 23 anos, em que um deles apresentava falência da função renal devido a uma glomerulonefrite em fase avançada (41, 42).

Em 1965, o Brasil passa a fazer parte da história dos transplantes renais, com a primeira cirurgia realizada pelo grupo dos professores Emil Sabagga e Geraldo Campos Freire, no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de São Paulo (HCFMUSP) (40).

2.2. Transplante renal e gravidez

Em 1975, Sciarra et al., acompanham 17 gravidezes de 12 pacientes submetidas a transplante renal na Universidade de Minnesota, sendo três provenientes de enxertos de cadáver e nove de doadores vivos. Em 8 pacientes a gestação foi interrompida: 3 abortos espontâneos, 2 abortos induzidos e 3 abortos no segundo trimestre com histerectomia. Não são demonstradas grandes complicações obstétricas nas outras pacientes, mas ocorre toxemia gravídica, infecções bacterianas e virais comuns. Dos recém-nascidos, somente três dos 12 são PIGs, sete nascem adequados para a idade gestacional (AIG) e dois grandes para a idade gestacional (GIG). Não há complicações neonatais e congênitas no presente estudo. A função renal é comprometida em três das pacientes estudadas. Uma paciente tem três gestações, incluindo uma gestação gemelar. Para as pacientes com idade reprodutiva, é aconselhado e esclarecido a respeito dos riscos da gravidez, e a esterilização é oferecida às pacientes após o transplante (43).

Em 1976, Salant et al. atendem na Clínica *Johannesburg General Hospital Transplant Unit*, de Janeiro de 1971 à Dezembro de 1974, 48 mulheres, das quais 10 ficam grávidas. Ocorrem 15 gravidezes ocorrem e seis abortos. Nascem 10 recém-nascidos de

nove gestações e quatro (40%) vão a óbito no período neonatal, por complicações da prematuridade. Complicações maternas são de fácil controle: apenas uma paciente evolui com piora da função renal. Duas pacientes que são submetidas à cesariana por indicação obstétrica, nada relacionada ao transplante renal (44).

Em 1978, Reneltova et al., pesquisam 70 gestações em 64 mulheres, submetidas a transplante renal. Os autores observam que 20% das pacientes evoluem com deterioração da função renal, fato este implicado indiretamente na morte materna aproximadamente um ano após o parto. A prematuridade ocorre em 50% dos casos, e em sete casos ocorrem hipoplasia e hipofunção adrenal e linfática. Em cinco neonatos, é constatada aberração cromossômica (45).

Em 1979, Methfessel et al., acompanham uma paciente de 21 anos que engravida após 18 meses de transplante renal, com função renal normal durante a gestação. Com 38 semanas deu à luz a um RN de 2440g, feminino, retirado com vácuo extrator. As drogas imunossupressoras utilizadas não demonstram efeitos indesejados sobre o neonato (46).

Em 1980, é publicado que *The Registry of European Dialysis and Transplant Association*, a coleta 120 sucessos nas gestações

em 19 países, nos quais 97 pacientes transplantadas têm 110 crianças, incluindo gestações múltiplas. A incidência de malformações graves não difere da população em geral. É observada disfunção do enxerto, durante ou depois da gravidez, em 22 mulheres no presente estudo (39).

Em 1985, O'Donnell et al, acompanham de 1971 a 1984, no *Johannesburg Hospital*, 38 gestações em 21 mulheres, nas quais ocorrem 15 abortamentos, incluindo 9 terapêuticos, 22 nascidos vivos e um natimorto. Há deterioração da função renal em cinco pacientes, sendo que duas perdem o enxerto. Ocorre sete óbitos neonatais, seis decorrentes da prematuridade e uma pela presença de hérnia diafragmática. Ressalte-se que nesta casuística as pacientes utilizam Warfarin[®]. Anos mais tarde, observam-se resultados perinatais melhores e atribui-se a tal resultado a não utilização de warfarina e a utilização de doses menores de imunossupressores empregadas (47).

Em 1989, Chocair et al., no HCFMUSP, acompanham de 1969 a 1987, 35 gravidezes em 31 mulheres submetidas a transplante renal. É descrita uma prenhez ectópica. Todas as pacientes recebem como terapia imunossupressora azatioprina e prednisona. Na maioria delas a filtração glomerular é similar ao da gestação normal. Em cinco pacientes é identificada piora progressiva da

função renal, destas, quatro são atribuídas a um dano renal preexistente. Não fica demonstrada toxemia, e anemia ocorre em 11 gestações, nos quais há necessidade de transfusão em cinco casos. Quatro pacientes apresentam ITU, bem controlada com antibióticos. Uma paciente cursa com hipertensão grave secundária a rejeição crônica do enxerto. Ocorre um caso de septicemia secundária ao óbito fetal no sexto mês de gestação. Vinte crianças nascem sem anormalidades. Três pacientes são submetidas à cesariana, ocorrem quatro abortos, onde dos quais dois são terapêuticos (48).

Em 1999, Crowe et al., no *Royal Liverpool University Hospital e The Liverpool Women's Hospital*, acompanham de 1972 a 1998, 33 gravidezes de 29 pacientes, donde são obtidos os seguintes resultados: quanto ao uso de imunossupressor, do grupo que faz uso de prednisolona e azatioprina, 14 pacientes, obtém níveis menores de proteinúria no momento do parto, se comparado com as outras associações; Dois terços de todas as pacientes mantêm função renal, com creatinina $<150\mu\text{mol/l}$, porém todas as pacientes com creatinina sérica $> 200\mu\text{mol/l}$ têm de ser submetidas a novo transplante dois anos após parto; 64% fazem uso de anti-hipertensivo e mantêm seus níveis pressóricos controlados; não são descritos casos de diabetes gestacional (DMG); ocorre pré-eclampsia em 12% dos casos; não é são

demonstrados casos de rejeição aguda do enxerto, porém ocorre um episódio pós-parto 3%, a via de parto é cesárea em 79% dos casos; num total de 28 nascidos vivos, há 75% de prematuridade, e não há relato de malformações congênitas, é descrito quatro abortamentos espontâneos (49).

Em 1999, Toma et al., fazem um levantamento das gravidezes em pacientes transplantadas renais no Japão no ano de 1996: 194 casos de transplante renal e gestação. Destes, 159 (82%) são nascidos vivos, 2 (1,4%) morrem no período neonatal e 28 (14,4%) abortamentos espontâneos ou eletivos. Não há relato de malformação congênita exceto em cinco recém-natos (RN), nos quais há descrição de forame oval patente, hidronefrose congênita, polidactilia, hérnia e criptorquidia, e há um relato de epilepsia. As maiores complicações descritas durante a gravidez são a pré-eclâmpsia em 38 (23,9%) casos, trabalho de parto prematuro (TPP) em 31 (19,3%) casos, e ocorre também deterioração da função do enxerto em 30 (19,2%) casos. Os partos são pré-termo em 85 (59,1%) casos e três (2,1%) casos nascem antes de 28 semanas. A prematuridade é causada por parto prematuro espontâneo 14 (25,5%) casos, sofrimento fetal em 14 (25,5%) casos, hipertensão grave em 13 (23,6%) casos, deterioração da função do enxerto em nove (16,4%) casos e RCF em cinco (9,1%) casos (50).

Em 2001, Pergola et al., no Departamento de Medicina da Universidade do Texas, descrevem o primeiro relato de caso do uso de micofenolato mofetil (MMF) na gestação, no qual a paciente em questão está em uso de MMF, tacrolimos, e prednisona. O transplante renal é realizado no primeiro trimestre da gravidez. A gestação transcorre de forma tranqüila, a não ser por cursar com pré-eclampsia leve e insuficiência renal também leve. O parto ocorre com 35 semanas e 3/7, onde a única possibilidade de teratogenicidade da droga é a ocorrência de hipoplasia das unhas e quinto dedo. Não há detecção de anormalidades cromossômicas, e a criança tem crescimento e desenvolvimento normais (51).

Em 2003, Thompson et al., realizam um estudo com pacientes submetidas a transplante renal, de 1976 a 2001, com 48 gestações em 24 pacientes transplantadas. Ocorrem 33 nascidos vivos incluindo uma gestação gemelar. Seis pacientes têm duas gestações bem sucedidas e duas pacientes, três gestações bem sucedidas. Seis gestações de quatro pacientes, 12,5% evoluem com aborto terapêutico, todos por causas sociais, com exceção de uma paciente com anencefalia diagnosticada com 16 semanas. São relatados 2 casos de óbito intra-uterino (OF) com 31 e 32 semanas, respectivamente. A média de idade das pacientes é de 30 anos (19-39 anos). Com relação ao uso de imunossupressores prescritos: a) prednisolona e azatioprina (26/48 gestações); b)

prednisolona e azatioprina e ciclosporina (14/48 gestações); c) prednisolona e ciclosporina (4/48 gestações); d) prednisolona, azatioprina e tacrolimos (2/48 gestações); e) prednisolona e tacrolimos (2/48 gestações). São descritas complicações maternas em 27 gestações: ITU (7 - 26%); HAC (21 - 77%); pré-eclâmpsia (8 - 29%). Os autores verificam que há piora da função renal em 16,6% das gestações, mas que se reverte até seis meses após o parto (52).

Em 2004, Oliveira et al., na Universidade Federal de São Paulo – Escola Paulista de Medicina, analisam retrospectivamente 39 gestações, em 37 pacientes portadoras de transplante renal de janeiro de 1997 a dezembro de 2003, e obtém como resultado, disfunção do enxerto em 47,4% dos casos, sendo a pré-eclâmpsia a maior causa, e perda do transplante em 10,2%. O imunossupressor mais utilizado é a ciclosporina. HAC ocorre em 82% dos casos, anemia em 77%, e ITU em 38,5%. A cesariana é realizada em 53,8%, e sua principal indicação se dá pela insuficiência placentária. Prematuridade em 46,1% dos casos, mais incidentes nos casos com creatinina >1,5 mg/dl no primeiro trimestre; RCF em 41% das gestações sem relação com os níveis de creatinina, e uso de ciclosporina (53).

Em 2005, Fischer et al., no Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Universidade de Munique, investigam os diferentes efeitos dos imunossupressores e o intervalo entre o transplante renal e a gravidez. Oitenta e uma pacientes gestantes são selecionadas, sendo que 40 estão em uso de ciclosporina e 41 em uso de azatioprina. O seguimento ocorre por $91,3 \pm 5$ meses. Não há diferença no enxerto nos dois tipos de imunossupressores utilizados. Vinte e oito pacientes (33%) têm seus partos dois anos após transplante e seis (8%) um ano após. A creatinina sérica pós-parto se comporta da seguinte forma nos diferentes imunossupressores: azatioprina, $1,15 \pm 0,2$ mg/dl, $1,61 \pm 0,1$ com $p < 0,05$ (28).

Em 2005, Gutierrez et al., acompanham de 1976 a 2004, 43 gestações que ocorrem em 35 casos de transplante renal em mulheres com idade média de $31,7 \pm 4,06$ anos, e uma média de 4,32 anos após transplante, todas com função renal normal no momento da concepção. Há 19 abortos (43,8%), nove espontâneos (21%) e 10 terapêuticos (seis desses casos pelo critério adotado pelo *European Best Practice for Renal Transplantation*, por gestações antes de seis meses do transplante renal). Excluindo esses seis casos de aborto terapêuticos, houve 24 gestações com sucesso em 37 mulheres (65,7%), partos prematuros ocorreram em oito casos (29,1%). O aumento da

pressão arterial foi a complicação mais freqüente (64%). Pré-eclâmpsia ocorrem em nove gestações (37,5%), com proteinúria em cinco casos e somente duas com deteriorização da função renal. A maioria das pacientes recebeu ciclosporina (n=20) ou tacrolimos (n=19). Recém-nascidos com menos de 2500g foram de 33,3%. Após o parto, todas mantêm com a função renal normal. Concluindo, a respeito do tema gravidez e transplante renal nesse serviço, os autores relatam sucesso em 65,6%, com complicações relativas à HAC e pré-eclâmpsia freqüentes; a incidência de abortos foi próxima a 21%; e a gestação não influenciou negativamente no transplante (37).

Em 2006, Naqvi et al., no *Sindh Institute of Urology and Transplantation* (SIUT), no Paquistão, estudam o curso da gestação em transplantadas renais, de novembro de 1985 a novembro de 2005, num total de 1.481 transplantes, sendo 348 em mulheres e destas, 73 têm a possibilidade de gravidez, que ocorre em 31 pacientes, 47 gravidezes. Dentro das 31 pacientes que engravidam, 21 têm diagnóstico de HAC e estão em uso de uma ou duas drogas anti-hipertensivas. O aumento da PA durante a gravidez ocorreu em sete pacientes. A Albuminúria 1+/3+ apareceu em 13 pacientes e glicosúria em uma. Não houve relato de diabetes gestacional. De todas as gestações ocorreram nove abortos (sete espontâneos e dois terapêuticos), seis partos pré-

termo. Doze partos foram operatórios abdominais e 20 por via vaginal. A creatinina sérica num seguimento de 38 meses variou de 0,94 a 2,3 mg . Uma paciente teve disfunção aguda irreversível do enxerto após o parto (33).

Em 2006, Rahamimov et al., em Tel Aviv, Israel, analisam pacientes, de 1983 a 1988. São realizados 1337 transplantes, dos quais 39 mulheres têm o parto após transplante. Em 33 pacientes, a gravidez ocorre após o primeiro transplante e em seis pacientes após o segundo transplante. Há um total de 69 gravidezes nesse grupo que resulta em 55 nascidos vivos e 14 (20%) abortos, muitos desses espontâneos. A média de intervalo do transplante para a primeira gravidez é de 3,5 anos (1-16), e para a segunda gravidez é de 7,5 anos (3-18) e sete anos para a terceira (duas mulheres). A média da creatinina sérica é de $103 \pm 18 \mu\text{mol/l}$ antes da primeira gravidez, $104 \pm 26 \mu\text{mol/l}$ antes da segunda, e $88 \pm 4 \mu\text{mol/l}$ antes da terceira. Dezesete das pacientes (44%) cursam com HAC. Duas pacientes têm proteinúria nefrótica, uma por conta da recorrência de glomerulonefrite membranoproliferativa tipo II e na outra, a causa é desconhecida. A média da idade gestacional no parto é de 36 semanas (29-39). Parto pré-termo (<37 sem) em 33 gravidezes (66%), em detrimento de pré-eclâmpsia superajuntada em seis pacientes (15,3%), ocorre RCF em 29 pacientes (52%). Em média, o seguimento pós-transplante

é de 14 anos. Doença renal terminal ocorre em cinco pacientes durante o seguimento, com dois anos após a gravidez, sendo duas destas com *clerance* de creatinina em $180\mu\text{mol/l}$ na concepção (34).

Em 2007, Lemini et al., publicam no *International Journal of Gynecology and Obstetrics*, um estudo onde são acompanhadas, de 1990 a 2005, 75 gestações em 60 pacientes no *National Institute of Perinatology*, na cidade do México. O resultado obtido é: 11 abortos, sendo um terapêutico e os 10 restantes espontâneos, ocorridos antes da vigésima semana. Nas outras 64 gestações, os partos ocorrem em média com $36,1\pm 3,1$ semanas (27,2-41,0 semanas). A complicação mais comum é a ITU em 34(45,3%) casos, seguido de pré-eclâmpsia em 22(29,3%) casos, rotura prematura de membranas ovulares (RPMO) em 13(17,3%) casos, parto prematuro 10(13,3%) casos e rejeição do enxerto quatro (5,3%) casos. A via de parto foi de 52 cesarianas (71,23%), quatro partos normais (5,48%) e seis partos fórceps (8,22%). A média de peso ao nascimento é de $2439, 2\pm 667, 41\text{g}$ (510-3725g). Trinta e nove recém-nascidos (62,9%) necessitam de hospitalização em UTI e 22 (35,48%) casos tiveram alta com as mães; ocorre um óbito neonatal precoce, minutos após o nascimento com 510g por RCF com 27,2 semanas com diagnóstico

materno de pré-eclâmpsia grave. Não há registro de morte materna ou de anomalias congênitas neste estudo (35).

Em 2008, no Japão, Kutara A. et AL, tentam identificar as causas que se associam a partos antes de 35 semanas nas mulheres transplantada renais, através de um estudo caso-controle em 52 gestações de 42 mulheres transplantadas, no período de 1984 a 2003. Os resultados significativos no presente estudo são: hipertensão arterial $\geq 140 \times 90$ mmHg (OR 6.3); protéinúria $\geq 0,3$ g/vol 24hs (OR 11.7); creatinina $\geq 1,5$ mg/dl (54).

Na Arábia Saudita, em 2008 é realizada uma investigação de maneira retrospectiva em 234 gestações em 140 pacientes portadoras de transplante renal de cinco centros deste país. Obtêm-se como resultado: 74,4% de sucesso na gestação, das quais 40,8% são partos prematuros; os níveis séricos de creatinina não se alteram, salvo nos casos em que a creatinina > 150 micromol/L já no início da gestação; a média de peso ao nascimento é de 2.458g com 41,3%, PIGs (< 2500 g); ocorre 7,3% de OF e 19,3% de abortamentos; a incidência de pré-Eclâmpsia é de 26,1%. A investigação conclui que pacientes portadoras de transplante renal aumentam a incidência de PIGs e pré-eclâmpsia e

que aquelas pacientes cuja função renal está comprometida na concepção tem um risco maior de disfunção no enxerto (32).

Em 2009, Area et al., publicam um estudo retrospectivo realizado num centro terciário em Portugal, no qual analisam 34 gestações em 28 pacientes portadoras de transplante renal, no período de 1989 a 2007. Obtém-se, como resultados, que a idade materna média é de $27 \pm 5,1$ anos (18-37), o intervalo entre o transplante e a gestação varia de um a 134 meses. Grande parte das gestantes utiliza três imunossuppressores (25 em 28). Quanto aos resultados perinatais ocorrem 27 nascidos vivos (79,4%), dois natimortos (5,9%), três abortos espontâneos (8,8%) e dois abortos terapêuticos (5,9%). A complicação mais freqüente é a HAC, dois casos cursam com pré-eclâmpsia, 10 ITU, em três pacientes diagnostica-se DMG, três pacientes cursam com anemia e há também, duas rejeições agudas do enxerto; Quatro (13,8%) casos de RCF e dos 27 sucessos na gestação 16 (59,3%) são prematuros. Com este estudo é possível concluir que estes casos devem ser seguidos por centros multidisciplinares e é patente a necessidade de outros estudos para se obter conclusões (4).

2.3. Imunossupressores

Na gestação normal, há um aumento de aproximadamente 25% da filtração glomerular e cerca de 50% do volume plasmático, sendo necessário que algumas drogas sejam ajustadas no decorrer da gestação (55, 56).

Pacientes que são acometidos com glomerulonefrites ou transplante renal são submetidos ao uso contínuo de drogas imunossupressoras, sendo que, na grande maioria das vezes, não deverão ser alterados caso a gravidez ocorra, salvo algumas drogas que deverão ser substituídas, como falaremos a seguir.

Drogas imunossupressoras:

CORTICOESTERÓIDES

Os corticóides têm ação antiinflamatória e imunossupressora. A utilização dessas drogas está associada a numerosos efeitos adversos, incluindo diabetes melitos, necrose asséptica do fêmur, doença péptica. No acompanhamento de 468 gestantes em uso de corticóides houve uma incidência de 3,5% de malformações, o que não difere da população em geral. O uso do corticóide esteve associado a um aumento na incidência de RPMO e causa de

insuficiência adrenal nos recém-natos, é utilizado endovenoso nos casos de rejeição e é classificado como categoria B (56-58).

AZATIOPRINA

A introdução da azatioprina (AZA) em conjunto com a prednisona em 1962 garantiu o sucesso do transplante renal desde então. É uma droga que tem ação na inibição do metabolismo da purina e depois é rapidamente convertida no fígado em numerosos metabólitos. A azatioprina é utilizada como droga adjunta na dose de 0,5-1,5 mg/kg/dia em associação com ciclosporina ou tacrolimos mais prednisona. Em revisão de literatura foram documentados problemas com os recém-nascidos, como atrofia de timo, leucopenia, anemia, trombocitopenia, aberrações cromossômicas e redução das imunoglobulinas, infecções, sepse, parto pré-termo e RCF (56-58).

CICLOSPORINA

A ciclosporina foi introduzida no início da década de 80. Este ciclo-11-aminoacidopeptideo inibidor da calcineurina também bloqueia a transcrição de citocinas dos genes necessários para a ativação e proliferação das células T. A dose usual é de 3-10mg/kg/dia e em contraste com o corticóide e a azatioprina e

monitorada pela concentração sérica; 2 horas após é identificada Ciclosporina II. A toxicidade pode incluir nefrotoxicidade, hipertensão, tremor, hipertricose e dislipidemia. Está associada a um menor risco de infecção comparado ao uso de corticóide e azatioprina. A toxicidade fetal está associada a um uso maior do que as doses habituais. Logo que foi utilizada na gestação, esteve associada ao aparecimento de malformações. Porém, após revisão na literatura, verificou-se que o risco não era aumentado e estava mais associada à restrição de crescimento fetal. Enquadra-se na categoria C (55-59).

TACROLIMOS

Essa droga é também um inibidor da calcineurina, mais potente que a ciclosporina, aprovada em 1995 nos EUA. Dentre os efeitos adversos, podem ocorrer nefrotoxicidade, hipertensão e diabetes melitos, porém quando comparado à ciclosporina ocorre menos hipertensão, o que melhora o manejo com as pacientes. É, porém, maior a incidência de diabetes e hipercalemia transitória no recém-nascido. Trata-se de uma droga categoria C e deve ser ajustada conforme concentração sérica, como a ciclosporina (30, 57, 58).

Surgiram, nos últimos anos, alguns outros imunossuppressores efetivos em relação à rejeição celular aguda, nos casos de transplante renal, superiores aos anteriormente utilizados, azatioprina em combinação com prednisona e ciclosporina. Trata-se de um agente chamado micofenolato mofetil (MMF) e sirolimos (SRL), porém um estudo retrospectivo publicado em 2006 na revista *Transplantation* demonstrou que o uso de MMF na gestação causou várias malformações, como hipoplasia nasal, hérnia diafragmática, malformações cardíacas. Assim sendo, em se tratando do MMF, é recomendado que se faça a substituição da droga caso a gestação ocorra (60, 61).

MICOFENOLATO MOFETIL - MMF

Droga cuja utilização foi aprovada nos Estados Unidos em 1995, para ser utilizada em associação com inibidores da calcineurina ou corticosteróides. Age no bloqueio da biossíntese da purina, inibindo linfócitos B e T. É considerada menos nefrotóxica que a ciclosporina. A dose preconizada é de 2-3g/dia e tem como efeitos adversos os gastrointestinais e leucopenia. Foi, porém, descrito risco teratogênico alto baseado em estudos com animais, sendo, portanto, uma droga que deve ser substituída caso ocorra gravidez, conforme dito acima (56-58, 62).

SIROLIMOS

Aprovada a partir de 1999, é um macrolídeo, não tem efeito na calcineurina, mas inibe a proliferação de citocinas nas células T. O uso em conjunto com a ciclosporina e prednisona na terapia imunossupressora reduz os eventos de rejeição aguda. A dose recomendada é de 2mg/dia e também é ajustada de acordo com a concentração sérica. Estudos com animais demonstraram alterações esqueléticas. Administrado em conjunto com ciclosporina causou um aumento da mortalidade fetal, não sendo recomendada na gestação (55-57).

3. OBJETIVOS

3. OBJETIVOS

Os objetivos do presente Estudo são os de avaliar os resultados maternos e perinatais das pacientes gestantes submetidas a transplante renal prévio.

4. CASUÍSTICA E MÉTODO

4. CASUÍSTICA E MÉTODO

4.1. Seleção de pacientes

Foram analisados os dados referentes a gestações em mulheres submetidas a transplante renal previamente, cujo parto foi realizado no Hospital das Clinicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP) entre 1995 e 2007.

4.2 Tipo de Estudo

Tratou-se de estudo retrospectivo, observacional e descritivo.

4.3 Critérios de inclusão

Foram adotados os seguintes critérios de inclusão:

- Pacientes que realizaram parto na Clinica Obstétrica da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
- Pacientes com antecedente de transplante renal.

4.4 Método

4.4.1 Operacionalização da coleta de dados.

Foi analisado o banco de dados da enfermaria, os prontuários de todas as gestantes, que preencheram os critérios de inclusão propostos, posteriormente analisados também, os prontuários dos respectivos recém-nascidos.

4.4.2 Variáveis analisadas

4.4.2.1 variáveis relativas ao transplante renal:

Tipo de transplante - e classificado segundo o tipo de doador:

- Doador vivo;
- Doador cadáver.

Tempo de transplante: definido como o intervalo entre a realização do transplante renal e a concepção. As pacientes foram agrupadas de acordo com critérios prognósticos apresentados por Davison, em 1991 (9):

- Menos de 2 anos;
- De 2 a 5 anos;
- Mais de 5 anos.

Doença renal que levou ao transplante

Valores de creatinina sérica - foram consideradas as dosagens verificadas no 1º trimestre, valores mais próximos ao parto, valores estes utilizados a fim de estabelecer possíveis relações com a ocorrência de prematuridade, RCF e disfunção do enxerto.

Valores de proteinúria - foram analisados valores de proteinúria (Pré-concepcional/1º trimestre e pós-parto), sendo considerados positivos os valores maiores de 0,3 g/vol de 24h.

Disfunção do enxerto - o aumento dos níveis plasmáticos de creatinina $> 1,5$ mg/dl em qualquer período da gestação.

Rejeição do transplante - a rejeição do transplante foi diagnosticada pelo padrão histológico verificado a partir de biópsia renal (quando disponível) e/ou diante de verificação da função do órgão.

Perda do transplante - foi considerada a perda total da função renal que acarretava o retorno ao tratamento dialítico em qualquer período da gestação, parto e puerpério.

Uso de drogas imunossupressoras - de acordo com os esquemas terapêuticos empregados na gestação, foram analisadas visando a constatar as possíveis relações entre o uso de determinadas drogas e prematuridade e restrição de crescimento fetal.

Esquema de imunossupressores:

- ciclosporina/azatioprina/prednisona;
- azatioprina/prednisona;
- ciclosporina/prednisona;
- azatioprina/prednisona/tacrolimos.

4.4.2.2 Avaliação Materna

Avaliação materna de acordo com os critérios a seguir:

4.4.2.2.1 Variáveis Socioeconômicas:

- Estado conjugal (casada, amasiada, solteira);
- Escolaridade: (1º grau completo; 1º grau incompleto; 2º grau completo; 2º grau incompleto; superior);
- Ocupação da paciente: desenvolve atividade laboral ou não;
- Procedência: São Paulo ou outros estados

4.4.2.2.2 Variáveis biológicas:

- Idade na ocasião do parto (expressa em anos)
- Grupo racial: divididas em brancas, negras, pardas e amarelas
- História obstétrica
 - Paridade
 - Número de partos
 - Número de abortos
- Edema: avaliada a sua presença ou ausência e também a sua distribuição corporal
- Pressão arterial: avaliação da maior pressão arterial no período ante parto, expressa em mmHg

Intercorrências clínicas:

HIPERTENSÃO ARTERIAL CRÔNICA - definida pressão arterial sistólica > ou igual a 140 mmHg e/ou diastólica > ou igual a 90 mmHg, diagnóstico feito antes da gestação ou até 20 semanas de gestação.

ANEMIA - definida como hemoglobina < 11,0 g/dl em qualquer período da gestação, parto e puerpério.

HEMOTRANSFUSÃO MATERNA - necessidade de transfusão de sangue e/ou hemoderivados durante qualquer período durante a gestação, parto e puerpério.

Intercorrências obstétricas:

DHEG - desenvolvimento de pré-eclâmpsia: ocorrência de hipertensão com pelo menos duas medidas da pressão arterial $\geq 140 \times 90$ mmHg, associadas a proteinúria (≥ 300 mg em urina de 24 horas ou 1+ em fita) e ou edema.

DHEG sobreposta a HAC – aparecimento de pré-eclâmpsia em gestante com antecedentes de hipertensão arterial sistêmica ou nefropatia.

Eclâmpsia - desenvolvimento de convulsões generalizadas em gestantes com sinais e sintomas de pré-eclâmpsia (excluindo-se as outras causas que levam à convulsão: neurológicas, anestésicas, farmacológicas ou complicações metabólicas).

Ruptura Prematura de Membranas Ovulares (RPMO) - rotura das membranas coriônica e amniótica antes do início do trabalho de parto independente da idade gestacional.

Complicações Infecciosas Puerperais - infecção bacteriana do trato genital feminino no período de pós-parto recente.

4.4.2.2.3 Avaliação Clínica Materna

Avaliação dos seguintes dados maternos:

- Idade gestacional no início do pré-natal
- Número de consultas no pré-natal
- Níveis pressóricos (expressos em milímetros de mercúrio)
- Prescrição de dieta hipossódica
- Uso de medicação anti-hipertensiva
- Presença de anemia ($Hb < 11$ e $Ht < 30$)
- Detecção de ITU

4.4.2.2.4 Exames laboratoriais analisados

Foram analisados os seguintes exames laboratoriais das pacientes: Urina I; Proteinúria de 24 horas; Uréia plasmática; Creatinina plasmática; Ácido úrico; Hematócrito e hemoglobina; Plaquetas; Sorologia para hepatites / toxoplasmose / CMV / rubéola / HIV.

4.4.3 Crescimento Fetal

Análise do crescimento fetal através de resultado de exames ultrassonográficos realizados durante o pré-natal.

4.4.4 Vitalidade Fetal

Avaliação da vitalidade fetal de acordo com cardiotocografia e dopplervelocimetria (quando disponíveis).

4.4.4 Via de parto

Foi analisada a via de parto:

- Vaginal (normal e fórcepe);
- Cesárea: indicação de cesárea (sofrimento fetal intraparto, sofrimento fetal anteparto, mecônio intraparto, mecônio anteparto, contra-indicação de indução, desproporção céfalo-pélvica, distocia funcional e outras)

Utilização de anestesia:

- raquidiana;
- peridural contínua;
- peridural simples;
- duplo bloqueio (raqui + peri);
- local.

4.4.4 Avaliação do Recém-Nato

Foram avaliados os seguintes parâmetros dos recém-natos:

- Número de nascidos vivos;
- Idade gestacional ao nascimento: de acordo com a data da última menstruação (DUM), confirmada por ultrassonografia de primeiro trimestre (quando realizada) e idade gestacional atribuída pelo berçário;
- Peso dos recém-natos ao nascimento;
- Adequação do peso em relação à idade gestacional ao nascimento, utilizando a curva de normalidade desenvolvida por Alexander em 1996, classificando os recém-natos como:
 - AIG: adequado para idade gestacional
 - PIG: pequeno para idade gestacional
 - GIG: grande para idade gestacional (63).
- Índice de Apgar no 1º, 5º e 10º minutos;
- pH de cordão umbilical (quando disponíveis);

- Necessidade de UTI neonatal (tempo expresso em dias);
- Complicações neonatais:

Desconforto Respiratório (DR) - distúrbio do desenvolvimento pulmonar, caracterizado por insuficiência respiratória de graus variados, conhecido também como Doença das Membranas Hialinas (64);

Hemorragia intracraniana;

Icterícia;

Hipoglicemia;

Enterocolite necrosante – caracterizada por sintomas gastrointestinais e sistêmicos, variáveis e progressivos, conseqüente à necrose de coagulação do trato gastrointestinal situada em geral no íleo terminal, colo ascendente e parte proximal do colo transversal (65);

Sepse Neonatal – presença de agente infeccioso no sangue e/ou no fluido cérebro-espinhal, ou, presença de foco infeccioso e pelo menos dois dos seguintes achados: hipertermia, hipotermia, taquicardia, taquipnéia, alteração na contagem de leucócitos (leucopenia, se contagem inferior a $5000/m^3$ ou leucocitose, se contagem superior a $20000/m^3$), anormalidade de coagulação. Pode ser definida como precoce – das primeiras horas de vida até 72 horas, e tardia – caso ocorra após o período precoce (66);

Prematuridade (22 – 37 semanas) – os RNs foram considerados como pré-termo quando a idade gestacional ao nascimento foi maior que 22 semanas e menor que 37 semanas completas, conforme regra estabelecida por Naegle. Foram analisadas possíveis associações com creatinina e uso de imunossupressores.

Permanência no berçário em dias;

Taxa mortalidade perinatal;

Índice de sobrevida hospitalar – definido como o número de recém-natos nativos que tiveram alta hospitalar independentemente do tempo de permanência no berçário (67).

4.5 Análise estatística

As variáveis foram analisadas descritivamente. Para as variáveis quantitativas, esta análise foi feita através da observação dos valores mínimos e máximos, e do cálculo de médias, mediana e desvio-padrão.

Para se testar a homogeneidade entre as proporções foi utilizado o teste exato de Fisher (68).

O nível de significância utilizado para o teste foi de 5%.

4.6 Considerações éticas

Termo de consentimento livre e esclarecido:

Esta pesquisa envolveu a análise retrospectiva de banco de dados e prontuários, onde foram investigadas características de uma determinada população que realizou o parto nesta instituição. Não caracterizou nenhum risco adicional aos sujeitos da pesquisa e teve como objetivos principais analisar os resultados perinatais das pacientes que vieram a engravidar mediante transplante renal.

A não inclusão de pacientes pelo fato de não se obter o termo de consentimento livre e esclarecido a *posteriore*, pela dificuldade de se localizar os sujeitos da pesquisa após a alta hospitalar (ou mesmo por que algumas destas mulheres já faleceram), poderia invalidar os resultados da pesquisa. Essas características desse trabalho impedem a obtenção do termo de consentimento livre e esclarecido. Ressalte-se ainda que, os nomes dos sujeitos da pesquisa foram mantidos em absoluto sigilo.

O presente estudo obteve a aprovação da Comissão de Ética para análise de projetos de pesquisa (CAPPESQ) do HCFMUSP.

5. RESULTADOS

5. RESULTADOS

5.1 Caracterização da população

Fizeram parte do estudo os casos das pacientes transplantadas renais, que deram à luz no HCFMUSP no período de 1995 a 2007, podendo ter tido ou não acompanhamento pré-natal na instituição. Foram incluídas neste estudo 31 gestações, nas quais ocorreram sete abortamentos, que foram excluídos para a análise dos dados perinatais. Assim, fizeram parte do objeto do estudo, 24 gestações que resultaram em três óbitos fetais e 21 recém-nascidos que tiveram alta. Esses dados são representados na Figura 1.

Figura 1 – Distribuição da população segundo o resultado da gestação

Analizando as 31 gestações em 22 pacientes, observa-se a seguinte distribuição: quatro pacientes engravidaram três vezes, uma paciente engravidou duas vezes e as demais apenas uma vez.

A maior parte das pacientes, 21(68%), estava entre 26 e 35 anos de idade, 10 (13%) encontravam-se com mais de 35 anos e 7 (22%) tinham menos de 25 anos.

Na população estudada ocorreram sete (22%) abortamentos, todos no primeiro trimestre, e não fizeram parte análise estatística.

Os dados relativos às características das gestantes encontram-se descritos na tabela 1.

Tabela 1: Características das 31 gestantes transplantadas renais

IDADE MATERNA	Nº(%)
18-25	7 (22%)
26-35	21 (68%)
>35	13 (10%)
Total	31 (100%)
Média (DP)	29,61 (5)
Mediana (mín-máx)	30 (18-39)
RAÇA	
Branca	21 (68%)
Preta	5 (16%)
Parda	5 (16%)
PARIDADE	
Primigesta	9 (29%)
Secundigesta	8 (26%)
Tercigesta	7 (22,5%)
Multipara	7 (22,5%)
ESCOLARIDADE	
1º G Incompleto	9 (29%)
1º G Completo	7 (23%)
2º G Incompleto	4 (13%)
2º G Completo	1 (3%)
Superior	1 (3%)
ESTADO CONJUGAL	
Casada	15 (48%)
Amasiada	11 (26%)
Solteira	4 (13%)
Separada	1 (3%)
PROCEDÊNCIA	
São Paulo	25 (81%)
Outros Estados	6 (19%)
TRABALHO REMUNERADO	
sim	10 (32%)
não	21 (68%)

5.2 Avaliação das variáveis relativas ao Transplante Renal

No que diz respeito às variáveis relativas ao transplante renal na população estudada, o tipo de transplante recebido pelas pacientes foi de 15 (48%) doador vivo, 9 (29%) receberam enxertos de doadores cadáveres e em 7 (23%) não foi possível verificar que tipo de enxerto receberam (Tabela 2).

Tabela 2 - Características das gestações estudadas relativas ao Transplante Renal

	N	%
TIPO DO TRANSPLANTE		
doador vivo	15	48%
doador cadáver	9	29%
Desconhecido	7	23%
TEMPO DE TRANPLANTE		
< de 2 anos	7	22%
de 2 a 5 anos	7	23%
> de 5 anos	17	55%

Quanto ao tempo decorrente entre o transplante renal e a concepção, mais de 50% das pacientes engravidaram após cinco anos.

As doenças que levaram ao transplante renal encontram-se na tabela 3, ressaltando-se que não foi possível determinar a causa que levou ao transplante em oito casos.

Tabela 3 – Doença de evoluiu para Insuficiência Renal, determinando o Transplante

DOENÇA QUE LEVOU AO TRANSPLANTE	N	%
Nefropatia Hipertensiva	7	23%
Nefrite	5	16%
Lupus Eritematoso Sistêmico	4	13%
ITU de repetição	3	10%
Refluxo vésico ureteral	2	6%
Nefropatia Diabética	2	6%
Indeterminada	8	26%

Foi avaliada também a distribuição das pacientes quanto ao uso dos imunossupressores. Observou-se que houve a utilização de 3 drogas para controle da imunossupressão em mais de 70% das pacientes estudadas (tabela 4).

Tabela 4 – Esquema de imunossupressor utilizado pelas pacientes

ESQUEMA DE IMUNOSSUPRESSORES	N	%
ciclosporina/azatioprina/prednisona	22	70%
azatioprina/prednisona	5	16%
ciclosporina/prednisona	2	7%
azatioprina/prednisona/tacrolimos	2	7%

5.3 Avaliação Clínica materna

A avaliação materna compreendeu 24 gestações (excluídos os sete abortamentos).

5.3.1 Idade Gestacional no início do pré-natal

A idade gestacional em que se deu o início do acompanhamento pré-natal apresentou-se da forma representada na figura 2.

Figura 2 – Representação das pacientes de acordo com a idade gestacional de início do pré-natal, expressas em semanas

As pacientes iniciaram o pré-natal, em média, com 11,87 (DP=4,24), com mediana de 13,5 (6-24).

5.3.2 Hipertensão Arterial

Os níveis pressóricos tiveram o comportamento representado na tabela 5, na qual estão representadas as pressões no início do pré-natal e no parto, excluídas as pacientes que evoluíram com abortamento.

Tabela 5 – Comportamento da Pressão Arterial das pacientes estudada no início do pré-natal e no momento do parto

	INÍCIO DO PRÉ-NATAL		MOMENTO DO PARTO	
	PAS*	PAD**	PAS*	PAD**
média (DP)	124,54(25)	80(14,14)	135,5(0)	89(14,14)
mediana (mín-máx)	115(90-160)	70(60-120)	140(100-160)	90(70-110)

*PAS= pressão arterial sistólica

**PAD= pressão arterial diastólica

5.3.3 Controle da Pressão Arterial

No estudo realizado, havia 21(87,5%) pacientes portadoras de HAC.

O controle da pressão arterial se estabeleceu da seguinte forma: controle adequado somente dietético sete (33%), baseado numa dieta hipossódica. Das pacientes que utilizavam drogas para o controle pressórico e seis (40%) necessitavam de duas drogas anti-hipertensivas, para manutenção dos níveis pressóricos adequados.

A utilização das drogas anti-hipertensiva ficou distribuída da forma demonstrada na tabela 6.

Tabela 6 – Distribuição das drogas anti-hipertensivas

Uso de droga anti-hipertensiva	N	%
Pindolol	6	40%
Pindolol + amlodipina	1	6.5%
Pindolol + clortalidona	1	6.5%
Pindolol + metildopa	1	6.5%
Amlodipina	2	14%
Medildopa	1	6.5%
Atenolol + amlodipina	1	6%
Atenolol + metildopa	2	14%

5.3.4 Ocorrência de anemia

A anemia estava presente em sete pacientes no início da gestação. Houve também oito pacientes que desenvolveram anemia no decorrer da gestação e permaneceram anêmicas no momento do parto (Figura 3 e 4).

Apenas cinco pacientes faziam uso de eritropoetina e, destas, três não desenvolveram anemia no decorrer da gestação. Houve a necessidade de três pacientes serem submetidas a transfusão sanguínea; duas delas apresentavam anemia desde o início do pré-natal e nenhuma delas fazia uso de eritropoetina representadas na figura 5.

Figura 3 – Representação das pacientes de acordo com a presença de anemia no início do pré-natal

Figura 4 - Representação das pacientes de acordo com a presença de anemia no momento do parto

Figura 5 – Distribuição das pacientes de acordo com a necessidade do uso de eritropoetina e hemotransfusão durante o pré-natal

5.3.5 Intercorrências obstétricas

As intercorrências obstétricas observadas no estudo estão descritas na tabela 7.

Tabela 7 – Apresentação das pacientes de acordo com as intercorrências obstétricas observadas no estudo

	N	%
Hipertensão	21	87,50%
Anemia	17	70,83%
Prematuridade	15	62,50%
DHEG+HAC*	13	51,17%
Diabete	8	33,34%
Trabalho de parto prematuro	8	33,34%
RPMO**	6	25%
Infecção urinária	5	20,83%
Infecção Puerperal	2	8,34%
Pré-eclâmpsia	2	8,34%
HELLP parcial	1	4,17%

*DHEG+HAC= doença hipertensiva específica da gestação + hipertensão crônica

**RPMO= rotura prematura das membranas ovulares

Outras intercorrências estiveram presentes, dentre elas: quatro pacientes que apresentavam lúpus eritematoso sistêmico (16,6%); duas (8,3%) tinham síndrome dos anticorpos anti-fosfolípidos; duas (8,3%) tinham o diagnóstico de incompetência istmo cervical (IIC) e foram submetidas à circlagem uterina; três

(12,5%) pacientes eram portadoras de Hepatite C; uma (4,15%) paciente apresentou placenta prévia, dentre outras alterações.

5.3.6 Exames laboratoriais

Foram coletados os principais dados laboratoriais em dois períodos distintos: no início do pré-natal e no momento do parto, descritos na tabela 8.

Tabela 8 - Perfil laboratorial das pacientes no início do pré-natal e momento do parto

	INÍCIO DO PRÉ-NATAL	MOMENTO DO PARTO
Uréia (mg/dl)		
Média (DP)	45 (7,1)	68 (27,6)
Mediana (mín-máx)	39 (28-105)	53,5 (35-128)
≤ 100mg/dl	24 (100%)	20 (83%)
≥ 100mg/dl	Nulo	4 (17%)
Creatinina (mg/dl)		
Média (DP)	1,28 (0,55)	2,06 (1,16)
Mediana (mín-máx)	1,19 (0,9-3,6)	1,7 (1,12-6,4)
≤ 1,5 mg/dl	2 (9%)	11 (46%)
> 1,5 mg/dl	22 (91%)	13 (54%)
Ácido úrico (mg/dl)		
Média (DP)	6,1 (1,5)	8,54 (2,79)
Mediana (mín-máx)	3,5 (3,5-9,2)	6,3 (2-14)
≤ 6,0 mg/dl	9 (37,5%)	3 (12,5%)
> 6,0 mg/dl	12 (50%)	18 (75%)
Prot. 24 horas (g/vol 24h)		
Média (DP)	0,19 (0,09)	1,34 (0,96)
Mediana (mín-máx)	0,2 (0,03-0,31)	1,34 (0,11-3,65)
< 0,3	16 (66,5%)	3 (12,6%)
≥ 0,3	1 (4,2%)	14 (58,34%)

Em relação à proteinúria em urina de 24 horas, das 24 pacientes, algumas dosagens não estavam disponíveis. Os resultados de proteinúria foram: em quatro pacientes, nenhuma dosagem de proteinúria estava disponível; em duas não havia a dosagem do início do pré-natal e em três não havia a dosagem do momento do parto, demonstrado no anexo D.

5.3.7 Via de parto

Em relação à via de parto: ocorreram oito (33%) partos por via vaginal e 16 (66%) foram cesarianas, descritas no anexo F.

5.4 Avaliação do recém-nato

O estudo abrangeu 24 produtos conceptuais das 24 gestações incluídas na análise, destas, ocorreram três óbitos fetais no presente estudo, que foram descritos separadamente.

Na tabela 12, estão descritos os resultados do grupo estudado com os dados de peso (expresso em gramas), da IG ao nascimento (expresso em semanas), índices de Apgar de primeiro, quinto e décimo minutos. Foram excluídos os três casos de óbitos fetais para análise.

Tabela 12 – Apresentação dos resultados neonatais dos produtos conceptuais das gestantes transplantadas renais, excluídos os casos de óbitos fetais

Exercícios 05 - casos de óbitos fetais		
Idade Gestacional ao Nascimento		
Média (DP)	34,8 (2,29)	
Mediana (mín-máx)	35 (28-38)	
Peso do RN		
Média (DP)	2349 (261,62)	
Mediana (mín-máx)	1285 (1100-4650)	
		N(%)
>2500g		9 (43%)
1500-2500g		10 (48%)
1000-1500g		2 (9%)
Índice de Apgar		
1º minuto	< 7	2 (9,5%)
	≥ 7	19 (90,5%)
5º minuto	< 7	1 (4,75%)
	≥ 7	20 (95,25%)
10º minuto	< 7	0
	≥ 7	21 (100%)

*IG=idade gestacional *RN=recém-nascido

5.4.1 Adequação ao peso

Na figura 6 estão representados os dados fetais em relação à adequação do peso à idade gestacional, ao nascimento de 21 recém-nascidos avaliados. A figura 7 representa a classificação do peso ao nascimento.

Figura 6 Adequação do peso a idade gestacional nos 21 recém-natos analisados

AIG= adequado para a idade gestacional

GIG= grande para a idade gestacional

PIG= pequeno para a idade gestacional

Figura 7 - Representação dos 21 recém-natos de acordo com a classificação do peso ao nascimento

Na tabela 9, está representada a distribuição dos RN divididos em pequenos para a idade gestacional e adequados para a idade gestacional e comparados com os níveis de uréia, creatinina, ácido úrico e hemoglobina.

Tabela 9 - Distribuição dos RN divididos em pequenos para a idade gestacional e adequados para a idade gestacional, de acordo com os níveis maternos de uréia, creatinina, ácido úrico e hemoglobina no momento do parto

		Recém-nascido		P**
		PIG n(%)	AIG n(%)	
Uréia				
<100mg/dl n=16		4 (100%)	12 (80%)	0,52
≥100mg/dl n=3		0 (0%)	3 (20%)	
Creatinina*				
< 1,5mg/dl (n=6)		1 (33,4%)	5 (33,4%)	0,61
≥ 1,5mg/dl (n=12)		2 (66,6%)	10 (66,6%)	
Acido Úrico*				
< 6,0 mg/dl		0 (0%)	2 (14,3%)	1
≥ 6,0 mg/dl		3 (100%)	12 (85,7%)	
Hemoglobina				
< 11 mg/dl (n=10)		3 (75%)	7 (46,7%)	0,50
≥ 11 mg/dl (n=9)		1 (25%)	8 (53,3%)	

* um caso sem dosagem de creatinina e três casos sem ácido úrico no parto – PIG

** teste exato de Fisher

Observa-se que não há associação entre os níveis maternos de uréia, creatinina, ácido úrico e hemoglobina no momento do parto e a adequação do peso à idade gestacional.

5.4.2 Prematuridade

Foram analisados 21 RN, dos quais observaram-se que seis estavam com 37 semanas completas. A prematuridade estava presente no restante dos casos representados na figura 8.

Figura 8 – Representação dos 15 recém-nascidos prematuros de acordo com a faixa de idade gestacional

5.4.3 Resultados neonatais

Na tabela 13 estão representados os dados referentes à análise de pH de sangue da artéria umbilical, necessidade de acompanhamento em unidade de terapia intensiva e a permanência de internação no berçário, dos casos em que foi possível a coleta dos dados.

Tabela 10 – Apresentação dos resultados de pH de sangue de artéria umbilical, necessidade de UTI neonatal após o nascimento e tempo de internação no berçário

pH de cordão umbilical (n=7)	N%
< 7,20	2(28,6%)
≥ 7,20	5(71,4%)
UTI NEONATAL (n=21)	N%
Sim	7(33,5%)
Não	14 (66,5%)
Tempo de internação no berçário (dias)	
Média (DP)	12,23 (13,45)
Mediana (mín-máx)	9(3-63)

As complicações neonatais observadas no estudo estão representadas na tabela 14 nos 21 casos.

Tabela 11 – Apresentação das complicações neonatais observadas nos 21 casos

	N(%)
Icterícia	15 (71,5%)
Desconforto respiratório	10 (47,6%)
Hipoglicemia	5 (23,8%)
Anemia	4 (19,0%)
Intubação	3 (14,3%)
Utilização de NPP	3 (14,3%)
Hipocalcemia	3 (14,3%)
Pneumonia	2 (9,5%)
Hemorragia intracraniana	1 (4,8%)
Sepse	1 (4,8%)

Cabe ressaltar que, a icterícia esteve presente em mais de 70% dos casos, porém, em cinco desses casos não foi necessária fototerapia.

Ocorreram três óbitos neonatais que serão descritos a seguir:

O primeiro tratava-se de uma paciente de 34 anos, branca amasiada, procedente de São Paulo, portadora de HAC desde os 17 anos, em uso de duas drogas anti-hipertensivas para controle pressórico (α -metildopa+atenolol); tabagista há 15 anos quartigesta, com um filho vivo e dois abortamentos anteriores. Foi submetida a transplante renal havia mais de cinco anos na ocasião, doador cadáver, por insuficiência renal aguda em decorrência da hipertensão, fazia uso de três drogas imunossupressoras: azatioprina; ciclosporina e prednisona. Iniciou acompanhamento pré-natal com nove semanas, realizou 11 consultas, foi feito diagnóstico durante o pré-natal de diabetes melitos gestacional e síndrome dos anticorpos anti-fosfolípidos (SAF), estava em uso de heparina de baixo peso molecular e AAS infantil. Paciente compareceu no pronto atendimento com 35 sem 5/7, referindo parada da movimentação fetal há um dia, havia realizado vitalidade fetal na semana anterior, com feto em boas condições. O exame físico e ultrassonográfico confirmaram o diagnóstico de óbito fetal. Realizado parto vaginal de natimorto de sexo masculino, com peso de 1850g. Os exames laboratoriais se comportaram da forma demonstrada na tabela 12.

Tabela 12 – Perfil Laboratorial do primeiro óbito

Exame	Início Pré-natal	Parto
ÁCIDO ÚRICO	6,8mg/dl	10,5mg/dl
CREATININA	1,3mg/dl	1,5mg/dl
HB/HT	12g/dl/34,4%	9,7g/dl/28%
PLAQUETAS	192000	175000
URÉIA	50mg/dl	52mg/dl

O segundo caso de óbito fetal ocorreu em uma paciente de 28 anos, secundigesta, com um aborto anterior de primeiro trimestre. Iniciou o acompanhamento pré-natal com seis semanas, com sete consultas de pré-natal evoluiu com piora da função renal no fim da primeira metade da gestação, e óbito fetal com 24 3/7 semanas, feto do sexo feminino com 270g. Os exames laboratoriais seguem na tabela 13.

Tabela 13 – Perfil laboratorial do segundo óbito fetal

EXAMES	Início do Pré-Natal	Parto
URINA I	Cilindros/prot.>0,75	Prot.>1,0g
UROCULTURA		Neg
PROTEINÚRIA DE 24 H		3,65
URÉIA	42	77
CREATININA	1,2	2,2
ÁCIDO ÚRICO	6,1	8,1
HB/HT	13,5/40,2%	11,7/32,2%
PLAQUETAS	264000	254000

O terceiro e último caso de óbito fetal ocorreu com uma paciente de 36 anos, branca, aposentada, procedente de Minas Gerais. Hipertensa crônica sem utilização de droga anti-hipertensiva. Era transplantada desde 1994, doador vivo (irmã), por glomerulonefrite crônica conseqüente a refluxo vésico-ureteral. Utilizava como terapia imunossupressora: ciclosporina, azatioprina e prednisona. Tratava-se de uma paciente secundigesta com um parto vaginal anterior há quase 20 anos na ocasião. Iniciou pré-natal com nove semanas, com cinco consultas de acompanhamento submeteu-se a internação hospitalar por duas vezes, sendo que na segunda internação permaneceu por 79 dias. No período em que esteve internada evoluiu com OF com 30 semanas de gestação, após um mês de internação. Durante a internação evoluiu com algumas complicações, dentre elas: pré-eclâmpsia superajuntada, anemia, tendo sido submetida à transfusão de sangue, broncopneumonia hospitalar, SARA, disfunção do enxerto, insuficiência renal aguda (IRA), levando a hemodiálise, choque séptico, ITU complicada, pancreatite. Após parto, permaneceu ainda internada por um mês, até sua recuperação total e alta hospitalar. Os exames ficam representados na tabela 14.

Tabela 14 – Perfil Laboratorial do terceiro óbito fetal

EXAMES	INICIO PN	PARTO	PUERPÉRIO
URINA I	nl	Prot.> 0,75g/l Cilindros hialinos	Prot.>1,0g cilindros hialinos
UROCULTURA	neg	neg	
PROTEINÚRIA DE 24 H	0,1g/vol24h		
URÉIA	32mg/dl	123mg/dl	101mg/dl
CREATININA	0,9mg/dl	4mg/dl	1,2mg/dl
ÁCIDO ÚRICO	7mg/dl	10,1mg/dl	9,1mg/dl
HB/HT	9,7/30,0%	4,8/14%	7,3/27,7%
PLAQUETAS	420000	119000	151000
Ciclosporina	100		244

5.4.4 Resultados neonatais relacionados ao transplante

5.4.4.1 Tempo de transplante

Na tabela 15 está desmonstrada a distribuição dos casos prematuros e adequação ao peso de acordo com o tempo decorrido entre o transplante e a concepção.

Tabela 15 - Distribuição da prematuridade e adequação de peso relacionada ao tempo de transplante

TEMPO DE TRANSPLANTE	Prematuridade*		adequação ao peso**		
	não n(%)	sim n(%)	AIG	PIG	GIG
menos de 2 anos (n=4)	1(16,67%)	3 (20%)	2 (11,76%)	2(66,7%)	0
de 2 a 5 anos (n=4)	2(33,33%)	2 (13,3%)	3(13,65%)	1(33,3%)	0
mais de 5 anos (n=13)	3 (50%)	10(66,7%)	12(70,59%)	0	1 (100%)

*teste exato de Fisher p=0.789

** teste exato de Fisher p=0.081

5.4.4.2 Esquema imunossupressor

A tabela 16 relaciona o esquema imunossupressor utilizado e o número de prematuros.

Tabela 16 – Distribuição da prematuridade e o esquema de droga imunossupressora utilizada

ESQUEMA DE IMUNOSSUPRESSORES	Prematuridade	
	sim	Não
ciclosporina/azatioprina/prednisona (n=14)	10 (71,5%)	4 (18,8%)
azatioprina/prednisona (n=4)	3 (75%)	1 (75%)
ciclosporina/prednisona (n=2)	1 (50%)	1 (50%)
azatioprina/prednisona/tacrolimos (n=1)	1 (100%)	0

*Teste de Fisher p= 0.089

6. DISCUSSÃO

6. DISCUSSÃO

A gestação após transplante de órgãos, tem se tornado cada vez mais comum, especialmente após avanços das técnicas cirúrgicas em relação ao transplante e novos imunossuppressores adotados na terapêutica (69, 70). Assim é cada vez mais comum o obstetra se deparar com gestantes transplantadas tendo que ter conhecimentos, tanto em relação à evolução da gestação, os efeitos das drogas imunossupressoras sobre o feto e a repercussão da gestação sobre o órgão transplantado.

Especificamente em relação às mulheres com falência renal, o transplante é uma opção terapêutica a ser considerada e a gravidez, tem se tornado cada vez mais freqüente devido ao avanço dos conhecimentos médicos em relação à prevenção da rejeição aguda, com uso de drogas imunossupressoras cada vez mais eficazes, tornando possível, a partir do restabelecimento completo da função renal, que a mulher retome sua fertilidade em poucos meses após o transplante (24, 71-73).

Ainda assim e analisando a literatura mundial observamos que, gestações ocorridas em pacientes submetidas a transplante renal previamente, são acompanhadas de resultados que as caracterizam como de alto risco (72, 74).

Por muitos anos, a conduta estabelecida para o manejo dessas pacientes era obtida através dos resultados de pequenos estudos de casos. A maneira que melhor teríamos para avaliar os resultados desse grupo de pacientes seria através de um estudo randomizado duplo-cego, porém isto é inviável, evidentemente por problemas éticos e devido a estarmos lidando com um grupo restrito de pacientes (74).

Assim entendemos que cada serviço deve avaliar de tempo em tempo, seus resultados, comparar com a literatura e aperfeiçoar as condutas. Dentro desse espírito, por se tratar a Clínica Obstétrica da FMUSP, um serviço de referência para pacientes transplantadas, tivemos a oportunidade de rever os nossos dados. O estudo foi composto por 31 gestações ocorridas em 22 pacientes, onde quatro pacientes engravidaram três vezes, uma paciente engravidou duas vezes e as demais apenas uma vez.

A idade média das pacientes no momento do parto foi de 29 anos, variando de 18 a 39 anos. Na literatura encontramos uma média de idade que varia de 23 (75, 76) a 29 anos (28, 77, 78). Vale a pena fazermos observações à respeito da idade e o tempo de transplante. Na literatura, a recomendação é que a gravidez ocorra por volta de dois anos decorridos do transplante, para que haja a estabilização do enxerto, pois no primeiro ano após e

transplante, é mais freqüente a ocorrência da rejeição aguda ao enxerto devido, na maioria das vezes, ao período de ajuste da terapêutica imunossupressora adequada (69, 74, 79, 80).

Mais recentemente, ficou estabelecido no consenso do *American Society of Transplantation*, que a gestação pode ocorrer após um ano do transplante renal, sem que tenha ocorrido episódio de rejeição aguda, função renal normal, com creatinina < 1,5 mg/dl e proteinúria < 0,5 g/24h (81, 82).

Isto favorece a mulher, que hoje em dia, tem postergado cada vez mais a gestação, ficando em geral, reservada para idade mais avançada, devido ao papel que a mulher assumiu nos últimos anos na sociedade como um todo. Uma vez que seja necessário o transplante, a espera de um ano apenas, após a cirurgia, é um ganho para a paciente.

Na nossa casuística, tempo decorrido entre a realização do transplante e o momento da concepção foi de quatro anos, mas em mais de 50% das pacientes estudadas a gestação ocorreu após cinco anos da realização do transplante, não diferindo da literatura em que a média de anos, entre o transplante e a concepção, varia em torno de quatro anos (83).

Ressaltamos que, se a paciente não deseja engravidar, uma vez realizado o transplante, é necessário que seja adotado um método anticoncepcional seguro, para que não ocorra uma gestação indesejada, pois a literatura demonstra que a ovulação pode ser restabelecida a partir de um mês decorrido o transplante (71).

Todavia, a anticoncepção adequada para estas pacientes não está bem estabelecida. Devemos lembrar também que grande parte dessas pacientes são portadoras de doenças crônicas, como: lúpus eritematoso sistêmico, hipertensão arterial crônica, diabetes melitos, entre outras. Essas doenças já possuem contra-indicação relativa a determinados métodos anticoncepcionais, ou mesmo tais pacientes podem ter tido episódios tromboembólicos, serem tabagistas, ou estarem em idade avançada (> 35 anos), o que contra-indica a terapêutica estrogênica.

Com relação ao uso de progestágenos, podem ser considerados nas pacientes em que está contra-indicado o uso de estrógeno. Os métodos de barreira são eficazes, uma vez que seja utilizado de maneira correta (84, 85).

No que diz respeito, ao dispositivo intra-uterino (DIU), foi por muitos anos, considerado responsável pelo aumento do risco da

doença inflamatória pélvica, porém este risco está mais associado ao momento da inserção, e considerado ainda mais aumentado, nas pacientes transplantadas (86). Porém, é um método a ser considerado nos dias atuais, uma vez tomados os devidos cuidados na seleção dos casos a utilizarem o método. Seguindo a mesma linha de raciocínio, o DIU medicado com progesterona, pode ser levado em consideração nos casos em que não há contra-indicação, pois além da função já conhecida do DIU, este método chamado “DIU medicado”, pode fazer com que a paciente freqüentemente entre em amenorréia, evitando assim perdas sangüíneas mensais, com intuito de prevenir, outra complicação freqüente nessas pacientes que é a anemia. Assim, uma vez que estivermos tratando de pacientes que desejem a anticoncepção por mais tempo, o DIU de progesterona pode ser uma ótima opção.

Em relação ao tipo de doador, 15 (48%) gestações ocorreram após transplante proveniente de doador vivo e em 7 (23%) não foi possível estabelecer. Ressalta-se, com tal informação, que mesmo havendo campanhas com relação à doação de órgãos, e mesmo que já esteja estabelecido que seja melhor o transplante proveniente de cadáveres, pois assim, não estaríamos expondo o doador a passar a viver com um rim único, ainda assim, quase 50% da população estudada era composta de doador vivo, demonstrando que devem ser intensificadas as campanhas e

informações a respeito dos benefícios das doações e também as complicações inerentes aos doadores vivos (87, 88).

O pré-natal nas pacientes portadoras de nefropatia, assim como nas pacientes transplantadas renais, deve ser acompanhado em centros de referência, para que as mesmas sejam assistidas por uma equipe multidisciplinar, composto por obstetra e nefrologista, pois são necessários no decorrer do pré-natal, possíveis ajustes de dose de imunossupressores, a pressão arterial é mais lábil, a proteinúria pode aumentar, e tais ocorrências devem ser prontamente avaliadas, por estarmos tratando de um grupo de alto risco. Esse acompanhamento deve ser iniciado o mais precocemente possível (89).

Em nossa casuística, o acompanhamento do pré-natal iniciou-se, em média, com 11,5 semanas (6-24), Destaque-se que cerca de 60% da amostra estudada iniciaram seu acompanhamento nas 12 primeiras semanas de gestação e apenas uma paciente iniciou acompanhamento após 20 semanas. Esta paciente especificamente não fazia acompanhamento pré-natal no ambulatório do HCFMUP.

O número de consultas realizadas durante o acompanhamento pré-natal foi, em média, de 10,3 (3-26) consultas. É importante esclarecer que a gestação que possuía

apenas três atendimentos de pré-natal a uma paciente que não fazia acompanhamento pré-natal no Serviço, iniciou seu pré-natal com 19 semanas, evoluiu com RPMO com 28 semanas e foi transferida para o HCFMUSP, onde teve o parto. O caso que, ao contrário, teve 26 atendimentos de pré-natal, referia a uma paciente com diabetes melitos induzida por corticóide (DM III), incompetência istmo cervical e anemia, tendo sido a mesma assistida por vários setores dentro da clínica obstetrícia.

O esquema de drogas, na terapêutica imunossupressora, mais utilizado foi o tríplice, composto por ciclosporina, azatioprina e prednisona, em 21 (68%) pacientes. Com relação à mudança na dose diária utilizada nos inibidores da calcineurina, que são modificados de acordo com níveis séricos encontrados no decorrer do acompanhamento pré-natal (90). Não foram observadas modificações nas drogas utilizadas durante a gestação, salvo pequenos ajustes, ocorridos em dois casos, onde foi necessário o aumento da ciclosporina.

Na população estudada, a incidência de abortamento de 22% (sete casos excluídos da análise estatística), é compatível com a incidência encontrada na literatura (37). É importante levar em consideração que, nos centros europeus, são praticados abortamentos terapêuticos caso a gestação ocorra antes de seis

meses após o transplante, de acordo com os critérios estabelecidos pelo *European Best Practice Guidelines for Renal Transplantation*, assim a incidência nos locais onde são praticados o aborto terapêutico a incidência torna-se maior (91).

O estudo em questão analisou, portanto, os resultados perinatais de 24 gestações em 20 pacientes portadoras de transplante renal, que resultaram em três óbitos fetais e 21 recém-nascidos que tiveram alta hospitalar, correspondendo a 88% de sucesso nessas gestações. Esta incidência condiz com a literatura onde a taxa de sucesso em gestações em pacientes transplantadas gira em torno de 90%, após o primeiro trimestre (9).

A HAC foi a principal intercorrência clínica observada, presente em 21 (87,5%) gestações, semelhante à porcentagem encontrada na literatura, porém cabe ressaltar que seis destas pacientes obtiveram controle pressórico utilizando apenas dieta hipossódica para controle.

Com a intenção de manter a PA dessas pacientes controlada, além da dieta hipossódica, foi necessária a utilização de terapêutica anti-hipertensiva, tendo em vista que a grande maioria da população estudada tratava de pacientes portadoras de hipertensão crônica. Entretanto cuidados especiais devem ser

observados, para não ocorrer quedas abruptas e intensas da PA, o que poderá resultar em diminuição do fluxo útero-placentário. Por outro lado, e especificamente nesse grupo de pacientes, a hipertensão é prejudicial podendo acarretar a perda do enxerto (89). É necessário também levar em consideração que o descontrole da pressão arterial leva a complicações obstétricas, tais como a prematuridade, DHEG, descolamento prematuro de placenta, síndrome HELLP, o que causa sobremaneira piora nos resultados perinatais (90).

A incidência de DHEG+HAC na casuística analisada foi de 54,5%, diagnosticada através da presença de proteinúria $>0,3\text{g}/24\text{h}$, porém esta alta incidência é discutível, uma vez que o aumento da proteinúria de forma isolada, em níveis menores que $1,0\text{g}/24\text{h}$, sem comprometimento da função renal, ou mesmo sem repercussão clínica materna, deve ser interpretado de forma individualizada, como a própria literatura já demonstra (5, 92).

A anemia ficou em segundo lugar, como intercorrência clínica mais evidente na população estudada, presente em oito (33%) pacientes no início do pré-natal, chegando a 50% no momento do parto. Três pacientes necessitaram de transfusão sanguínea no decorrer do acompanhamento pré-natal.

As pacientes nefropatas normalmente são anêmicas, pela baixa produção de eritropoetina; o mesmo também ocorre com as pacientes transplantadas renais, numa incidência menor, pois existem evidências de que o rim transplantado produz eritropoetina de maneira insuficiente. Sabe-se que a produção renal de eritropoetina é inversa aos níveis séricos de hemoglobina, mesmo nas pacientes com função renal normal, cuja causa não está bem estabelecida (93).

Deve ser levado em conta que na gestação há expansão do volume intravascular e a produção eritrocitária não acompanha este processo, tornando necessária a suplementação com ferro. Porém, por vezes, tal medida não é suficiente, podendo ser necessário a utilização da eritropoetina, mesmo assim, em alguns casos, a hemotransfusão torna-se necessária (94).

Com base nesses resultados, acreditamos que deveríamos ser mais liberais com relação ao uso da eritropoetina, na tentativa de diminuir os altos índices de pacientes anêmicas que encontramos, tanto as transplantadas, como também nas pacientes que são portadoras de alguma nefropatia que leva à diminuição da produção de eritropoetina, quando o tratamento com a reposição de ferro e folato não for suficiente (93).

A infecção do trato urinário também é uma preocupação no grupo de pacientes transplantadas renais, podendo, uma vez complicada, evoluir para pielonefrite e causar disfunção do enxerto. Além disso, pode ser responsável por repercussões sistêmicas, como pneumonia, entre outras co-morbidades que levarão ao parto prematuro (95).

Na população estudada, encontramos cinco (20%) casos de ITU, durante o acompanhamento pré-natal. A incidência encontrada na literatura tem se mostrado maior do que a que encontramos, em torno de 40% (96). A menor incidência de ITU na população estudada pode ser atribuída à busca ativa de vulvovaginites e o emprego de profilaxia nos casos de ITU de repetição.

A incidência de prematuridade encontrada nesses casos foi de 15 (71%), que coincide com a encontrada na literatura (20). Importante destacar que, dessas, em 10 (66%) casos de prematuridade, os nascimentos ocorreram com mais de 34 semanas, para os quais podemos atribuir repercussões neonatais menores, por não se tratarem de prematuros extremos.

Ainda com relação à prematuridade, não foi verificada diferença estatística quanto ao tipo de doador, tempo decorrido do

transplante e esquema imunossupressor utilizado. E, ainda que não tenha havido diferença estatística entre as pacientes portadoras de HAC, houve uma tendência a ser considerada na ocorrência de prematuridade. Uma vez aumentada a casuística, talvez fosse verificada maior incidência de prematuridade no grupo de pacientes hipertensas previamente à concepção, fato citado na literatura mundial (97).

Cinco casos de partos prematuros foram atribuídos à RPMO e, em um caso, a rotura ocorreu no termo (anexo F). A incidência encontrada foi de 25%, que condiz com a literatura. A RPMO é, por muitas vezes, atribuída à ITU, o que não ocorreu na nossa casuística, pois em nenhum caso de RPMO, houve a presença concomitante de ITU. É relatado, também, na literatura que a terapêutica imunossupressora com corticoterapia pode estar associada a maior incidência de RPMO do que na população em geral (58).

O *diabetes mellitus* esteve presente em 33% da casuística estudada. Dos oito casos relatados, duas pacientes eram portadoras de diabetes tipo I (DM I), motivo da perda da função renal, que as levaram ao transplante; em quatro, tratava-se de DMG, e em duas, a diabetes era atribuída ao uso contínuo de corticoterapia, fato relevante que a literatura ressalta (98, 99).

A função renal foi avaliada através da dosagem sérica da creatinina, uréia e ácido úrico, sendo que já no início do acompanhamento pré-natal, duas pacientes apresentavam creatinina $>1,5$ mg/dl, ao passo que, no momento do parto, 11 pacientes, ou 46% da população estudada, apresentou creatinina $>1,5$ mg/dl. Dentro desses 11 casos, quatro passaram a ter, no momento do parto, dosagens de uréia >100 mg/dl.

Consideramos que ocorre disfunção do enxerto naqueles casos em que a creatinina $>1,5$ mg/dl em qualquer momento do pré-natal, parto e puerpério. Levando isto em consideração, duas pacientes possuíam algum grau de disfunção do enxerto no momento da concepção e as outras nove pacientes evoluíram com disfunção no decorrer da gravidez. Considerando o critério utilizado, a disfunção do enxerto ocorreu em quase 50% dos casos (9 casos), sendo que 7 deles, atribuídos à toxemia gravídica, fato coincidente com a que ocorre na literatura (16).

Até onde foi possível obter informações a respeito das pacientes estudadas, ocorreu apenas um caso de perda do enxerto, tratava-se de uma paciente que permaneceu internada por 74 dias em regime de UTI e teve como complicações, entre outras, DHEG+HAC, broncopneumonia, SARA, choque séptico, anemia, IRA, tendo que ser submetida à hemodiálise, transfusão de

concentrado de hemácias. Essa paciente era de um dos casos de óbito fetal com 30 semanas por complicações maternas.

Quanto à via de parto, a incidência de cesariana foi de 66%. Ressalte-se que esta alta incidência cesariana é semelhante à encontrada na literatura (100). As indicações foram todas obstétricas, não tendo relação com posição do enxerto ou obstrução da via de parto pelo transplante, como já descrito na literatura (9).

Não achamos casos de malformação fetal atribuídos ao uso de drogas imunossupressoras. Houve no presente estudo um caso de forame oval patente, não atribuído ao uso de terapia imunossupressora. Com relação a possíveis malformações atribuídas a agentes imunossupressores, a literatura contra-indica a utilização de MMF e sirolimos, agentes esses introduzidos na terapêutica imunossupressora na década de 1990. O MMF em especial tem sido muito utilizado na prevenção e tratamento da rejeição aguda, mais comum no primeiro ano após o transplante (61).

Com relação aos resultados neonatais, 81% dos neonatos foram classificados como AIG, e a incidência de RCF foi de 14%

(três casos). A incidência de RCF encontrada está abaixo da relatada na literatura, que está 20-30% dos casos (96).

Não foi verificada diferença estatística na adequação do peso em relação à função renal, anemia, ou mesmo às variáveis relacionadas ao transplante. No que diz respeito à terapêutica imunossupressora adotada, não houve aumento na incidência de RCF, diferentemente do que encontramos na literatura (55). São descritas também associações entre o uso específico de ciclosporina e RCF (101), porém na população estudada isso não foi constatado.

A incidência encontrada de RNs que foram internados em UTI neonatal foi de 33% (sete casos), tendo sua grande maioria sido associada à prematuridade, e não foi obtida diferença significativa com relação às variáveis relacionadas ao transplante ou alterações bioquímicas maternas.

Dentre as complicações neonatais, a icterícia foi a complicação mais prevalente: 15 casos, ou seja, mais de 70%. Vale, porém, lembrar que em cinco casos não houve necessidade de fototerapia, porém em um caso houve necessidade de exsanguíneo-transfusão, atribuída à incompatibilidade Rh.

A segunda complicação foi o desconforto respiratório, nos seus mais diversos graus de acometimento. Esteve presente em 10 casos - quase 50% da casuística. Cabe lembrar que apenas em três casos tratavam-se de maior acometimento, todos prematuros. Dois casos foram resolvidos por sofrimento fetal anteparto, com 32 e 34 semanas, e um caso, este mais grave, tratava-se de RPMO, transferida para o Serviço, que evoluiu para parto prematuro com 28 semanas, o RN foi acometido por DMH-GIII.

Três RNs tiveram que ser intubados ao nascimento, 2 deles tratados nos casos descritos anteriormente (casos 1 e 31 - vide anexos), e em um dos casos de intubação, decorrente de um acidente em uma amniocentese, para prova de maturidade fetal com 34 semanas, o RN evoluiu com desconforto respiratório precoce, anemia devido a sangramento, permaneceu internado por oito dias, quando teve alta após terminado antibioticoterapia (hemocultura negativa).

As complicações neonatais apresentadas, no presente estudo, foram, em sua grande maioria, atribuídas à prematuridade, fazendo com que o grande desafio nesses casos seja tentar retardar a resolução ao máximo, sem que com isso ocorram prejuízos tanto do ponto de vista materno, como também fetal.

Nossos resultados são semelhantes aos dos centros de referência da literatura mundial. Acreditamos que esses resultados de certo modo, podem e devem ser melhorados, tanto em relação à evolução materna como perinatal. Assim entendemos que algumas recomendações, são de extrema relevância no manejo dessas pacientes.

A assistência pré-natal das gestantes transplantadas renais deve ser realizado em hospital terciário. O serviço deve estar habituado ao tratamento de casos graves.

A gestante que é portadora de transplante renal deve iniciar o acompanhamento pré-natal o mais precoce possível, e realizar ultrassonografia na primeira consulta para datação da gestação, pois muitas vezes essas possuem irregularidade menstrual, ciclos anovulatórios, não sendo a data da última menstruação confiável para a datação da gestação.

Uma vez bem controladas clinicamente são acompanhadas mensalmente até trigésima semana, quinzenalmente até trinta e quatro semanas e semanalmente, à partir de 34 semanas até o parto.

Dentre os exames que devem ser realizados para estas pacientes destacam-se, além da rotina de pré-natal, a avaliação seriada e mensal da função renal por meio da dosagem de creatinina, uréia e ácido úrico séricos; dosagem dos níveis plasmáticos das drogas imunossupressoras, quando necessários, efetuar ajustes nas doses. A realização de proteinúria em urina de 24 horas também deve ser feita mensalmente para que sejam detectadas disfunções renais que podem ocorrer no curso da gestação.

A realização de exames de urina I, urocultura e antibiograma devem ser mensais com o objetivo de se detectar precocemente a bacteriúria assintomática ou infecção urinária, que devem ser tratadas de imediato para se evitar a deterioração da função renal.

Na avaliação mensal destas pacientes é importante o bom controle da pressão arterial, e caso haja a detecção de aumento dos níveis pressóricos, é instituído tratamento adequado com medidas e drogas anti-hipertensivas. As drogas utilizadas em nosso Serviço são inicialmente o pindolol 5 mg duas vezes ao dia, com aumento de 5 a 10 mg por dia até atingir o efeito terapêutico desejado (dose máxima de 30 mg/dia), seguida de metil-DOPA, iniciando com dose de 250 mg duas vezes ao dia e aumentar de 250 a 500 mg / dia até controle pressórico adequado, com dose

máxima diária de 2 g. E a terceira droga que poderá ser instituída caso ainda não se consiga níveis pressóricos adequados é a amlodipina na dose inicial de 5mg / dia, podendo chegar a 30mg. Pacientes portadoras de HAC, que já utilizam drogas para controle como diuréticos por exemplo, hidroclorotiazida, poderão manter suas medicações habituais, salvo alguns casos em que seja feito uso de drogas contra-indicadas na gestação como as drogas inibidoras da enzima de conversão da angiotensina, estas devem ser substituídas por antihipertesivos de outras classes.

Semelhante aos casos de HAC, o tratamento com droga anti-hipertensiva de ser rigoroso, especificamente nessas pacientes o aumento nos níveis pressóricos é prejudicial, podendo ocasionar disfunção e/ou perda do enxerto.

Pacientes portadoras de transplante renal costumam ser mais susceptíveis ao aparecimento de pré-eclampsia na gestação, com base nestes dados é prescrito a estas pacientes, ácido acetilsalicílico (AAS) 100 mg à noite até 36 semanas de gestação assim como é preconizado para as pacientes hipertensas, com malpassado obstétrico, portadoras ou não de hipertensão crônica.

A anemia na gravidez é importante intercorrência clínica, caracterizada por níveis de hemoglobina menores do que 11 g/dl,

segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS). Assim como na gestação a anemia é um evento freqüente nas pacientes que cursam com doença renal e também chega a aproximadamente 39% nas pacientes portadoras de transplante renal (102). A anemia após o transplante renal pode ocorrer precocemente, sendo que em média é resolvida de 2 a 6 meses após o transplante onde há um aumento da produção de eritropoetina, restaurando os níveis de hemoglobina, porém algumas pacientes podem manter a anemia por meses e até mesmo anos após o transplante, normalmente associada a doença renal crônica.

Para isso é preconizado que seja utilizado a eritropoetina na dose de 4000UI de duas a três vezes por semana (93, 102), além da utilização de ferro por via oral, onde a dose preconizada é de 160-200mg/dia de ferro elementar. Em alguns casos há necessidade da utilização de ferro por via parenteral, na dose de 100-200mg duas vezes por semana (94).

Com relação ao das drogas imunossupressoras, devem ser mantidas durante a gestação na grande maioria das vezes, podendo em alguns casos como a dos inibidores da calcineurina (ciclosporina e tacrolimos), terem suas doses ajustadas no decorrer da gestação de acordo com o nível sérico verificado mensalmente junto com os outros exames laboratoriais.

Ainda com relação à utilização das drogas imunossupressoras, recomenda-se a utilização das seguintes drogas: ciclosporina; prednisona; azatioprina e tacrolimos. Algumas drogas, uma vez havendo a confirmação da gravidez, devem ser prontamente substituídas, como o micofenolato mofetil e o sirolimos, por serem teratogênicos. Em estudo recente foi descrito um caso de malformação fetal, caracterizada por um coloboma retiniano associado a um cisto ocular, tais malformações foram atribuídas ao uso de MMF durante a gestação (60).

Durante o pré-natal, a ocorrência de qualquer das situações descritas abaixo é indicação para imediata internação: suspeita de pré-eclâmpsia superajuntada; alteração ou piora da função renal evidenciada por aumento dos níveis de creatinina sérica, aparecimento ou aumento súbito de proteinúria, aumento do ácido úrico; hipertensão arterial de difícil controle, urgência ou emergência hipertensiva ou comprometimento do bem estar fetal, a paciente deverá ser internada para melhor controle clínico e de vitalidade fetal.

A avaliação fetal tem o objetivo de analisar se a placentação aconteceu de forma adequada, o desenvolvimento e a nutrição fetal ocorreram normalmente e se os eventuais picos hipertensivos levaram a algum tipo de disfunção placentária. O seguimento é

individualizado em decorrência da gravidade do quadro clínico materno.

O crescimento fetal deve ser avaliado por medidas seriadas da altura uterina em cada consulta do pré-natal e também com avaliação ultrassonográfica. É importante ressaltar que a realização de uma ultrassonografia obstétrica deve ser realizada o mais precocemente possível para a correta datação da gestação, se possível na primeira consulta. Posteriormente o exame deve ser repetido com 12 semanas, no momento da avaliação morfológica do 1º trimestre, 20, 24, 26, 28, 32, 34, 36 e 38 semanas de idade gestacional.

A propedêutica para avaliação da função placentária deve ser realizada primordialmente em três momentos. A primeira deve ser com 20 semanas e consiste na dopplervelocimetria de artérias uterinas e tem por objetivo avaliar a primeira onda de invasão trofoblástica. Posteriormente com aproximadamente 24 semanas de gravidez deve ser feita a dopplervelocimetria das artérias umbilicais e uterinas. Esta segunda medida visa verificar se a segunda onda de invasão trofoblástica ocorreu de forma normal. As anormalidades na artéria uterina como incisura bilateral e índices de sístole (S)/diástole (D) superiores a 2,6 indicam maior risco para desenvolvimento de restrição de crescimento fetal e doença

hipertensiva específica da gestação. A partir de 28 semanas de gestação, a dopplervelocimetria seriada das artérias umbilicais deve ser realizada acrescentando-se a realização do perfil biofísico fetal incluindo a cardiotocografia à partir de 34 semanas.

A conduta obstétrica é semelhante aquela da hipertensão arterial crônica, e a interrupção da gestação está subordinada à gravidade do quadro materno e da vitalidade fetal. Estando o quadro materno estável e a vitalidade fetal normal a paciente deverá ser acompanhada até o termo da gestação, entretanto não deve ultrapassar a data provável do parto.

Feito o diagnóstico de nefropatia complicada, que inclui a gestante com pré-eclâmpsia superajuntada, ou piora da função renal a paciente é imediatamente internada. Estando normal a vitalidade, aguarda-se a evolução do quadro clínico materno. Controlado o quadro clínico, nas 48 horas subseqüentes, permite-se a evolução da gestação até a 37ª semana de gestação com rigoroso controle da vitalidade fetal. Na piora do estado geral materno interrompe-se a gestação. Diante de sofrimento fetal crônico, a interrupção da gestação depende do grau de comprometimento hipoxêmico e da idade gestacional.

Nas pacientes em que se propõe a interrupção antes das 34 semanas e nas condições em que a vitalidade permitir, indica-se a corticoterapia para a aceleração da maturidade pulmonar fetal.

O exame clínico e obstétrico indicará, em cada caso, a via de parto a ser eleita, embora um índice alto de cesarianas neste grupo de pacientes é aceito mundialmente.

Nas pacientes transplantadas não costuma haver restrição quanto à via de parto, o enxerto em geral não causa obstrução e não costuma ser acometido no parto vaginal.

Alguns cuidados devem ser tomados como: balanço hídrico, monitorização rigorosa da pressão arterial, temperatura no trabalho de parto e parto, uso de antibioticoterapia profilática, pois o uso de antibiótico terapêutico é criticado nas pacientes em uso de imunossupressores. Nos casos em que as pacientes fazem uso de corticoesteróides, estas devem receber dose adicional no parto.

Quando a cesariana for necessária, é importante ficar em mente que se tratará de um procedimento com maior dificuldade, com atenção particular com relação ao trajeto do ureter, entre o enxerto e a bexiga, com abordagem do segmento o mais baixo possível.

O manejo do pós-parto inclui também o cuidado nos sinais de infecção, que devem ser prontamente tratados caso apareçam.

O aleitamento materno é desaconselhado devido à exposição ao recém-nascido, mesmo que pequenas as doses de medicações imunossupressoras, pois o mesmo já foi submetido à exposição durante toda a fase intra-uterina (103).

Relatos de casos mais recentes, porém, demonstram que, as pacientes transplantadas que fazem uso contínuo de imunossupressores, que mantêm a amamentação não se demonstra prejuízo nos recém-nascidos, e não é observado também alteração no crescimento e desenvolvimento das crianças acompanhadas. Tais relatos sugerem que o uso de determinados imunossupressores é compatível com a amamentação, levando sempre em conta qual droga está sendo utilizada, e suas possíveis interações medicamentosas, pois estas pacientes em geral fazem uso de mais de uma medicação para controle clínico, mas não há consenso quanto a esta questão (104, 105).

Apesar dos dados da literatura sobre o manejo desse grupo de pacientes ainda serem controversos, houve melhora na assistência à gravidez dessas mulheres com o aumento do número de casos descritos e a evolução do conhecimento. Para adequado acompanhamento, é importante a adequação e controle das drogas

imunossupressoras; tratamento da anemia; profilaxia das infecções; controle pressórico adequado; além de rigoroso controle da vitalidade fetal. Tais medidas trarão mais benefícios e melhores resultados para o concepto e mais segurança para o rim transplantado. Conseqüentemente, tais medidas proporcionam a estas mulheres, a realização do sonho da maternidade, situação praticamente inconcebível até tempos recentes.

7. CONCLUSÕES

7. CONCLUSÕES

Com relação aos resultados maternos pudemos concluir que:

- a hipertensão arterial é a complicação mais freqüente nas gestantes transplantadas renais;
- o controle da anemia (71%), continua sendo um desafio na assistência pré-natal dessas pacientes.

No diz respeito aos resultados perinatais:

- a taxa de sobrevida hospitalar dos recém-nascidos foi de 88% e a prematuridade foi a intercorrência neonatal mais freqüente em 15 pacientes (71%);
- o tempo de transplante renal não esteve relacionado ao prognóstico perinatal;
- a utilização das drogas: ciclosporina; azatioprina e prednisona mostram-se seguras em relação teratogenicidade e complicações sobre o recém-nascido.

ANEXO A - APROVAÇÃO

ANEXO B – FICHA DE COLETA DE DADOS

NOME

RGHC

Endereço:

DATA DO PARTO:

Variáveis Socioeconômicas

- Estado conjugal

- Escolaridade - 1º grau completo (); 1º grau incompleto (); 2º grau completo ();

2º grau incompleto (); superior ()

- Ocupação

Procedência

Variáveis biológicas

- Idade na ocasião do parto

Raça

- História obstétrica

____G____P____A

Filhos vivos:____

Último parto:____

Data	Parto	Intercorrências

Avaliação Clínica Materna

- IG início do pré-natal:

Nº consultas no pré-natal:

- Tempo de internação:

- PA início:

PA parto:

- Edema: () sim () não

- Hipertensão Arterial:- dieta:

Medicação anti-hipertensiva:

dose:

- Necessidade hemotransfusão:

DATA	QUANTIDADE	Hb/Ht(pré – transfusional)	Hb/Ht(pós-transfusional)

Intercorrências obstétricas:

- Pré-eclâmpsia
- Eclampsia
- Pré-eclâmpsia superajuntada a Hipertensão arterial sistêmica
- HAC
- HELLP síndrome
- Ruptura prematura de membranas ovulares
- Diabetes
- Trabalho de parto prematuro
- Outras intercorrências
- Complicações infecciosas puerperais

Transplante renal

DATA:

Intervalo entre transplante e concepção Menos de 2 anos () ;

De 2 a 5 anos () ; Mais de 5 anos () .

Doador vivo () Doador cadáver ()

Doença Renal que levou ao transplante –

biópsia renal (anatomo-patológico) – disfunção do enxerto –

Rejeição ao transplante – Perda do transplante –

USG renal – biópsia renal do rim transplantado –

uso de droga imunossupressora –

Droga	Dose

Exames laboratoriais analisados

	Início pré-natal	Termo	Puerpério
Urina I			
UROCULTURA			
Proteinúria de 24 h			
Uréia plasmática			
Creatinina plasmática			
TGO			
TGP			
Ácido úrico			
Hb/Ht			
Plaquetas			
Sorologia para hepatites/HIV			
Ciclosporina sérica			
Glicemia			
ABO/Rh			

Vitalidade Fetal

Cardiotocografia

Perfil biofísico fetal

Índice de Líquido Amniótico () Normal; () Polidrâmnio; () ILA reduzido;

() Oligodrâmnio.

Via de parto

 Vaginal Cesariana: - indicação

- DATA:

Anestesia

Avaliação do Recém Nato

IG nascimento

Peso :

- Adequação do peso:
 - AIG: adequado para idade gestacional
 - PIG: pequeno para idade gestacional
 - GIG: grande para idade gestacional
- Apgar
- pH a. umbilical:
- UTI neonatal: Sim tempo (dias) Não
- Intubação: sim () não ()
- Complicações neonatais
 - Desconforto respiratório (leve/moderado/Membrana hialina)
 - Hemorragia intracraniana
 - Enterocolite necrotizante
 - Hipoglicemia
 - Icterícia / fototerapia
 - Hipocalcemia
 - Anemia
 - Pneumonia
 - Antibioticoterapia
 - NPP
 - Sepses
- Permanência no berçário:
- Considerações outras relevantes:

ANEXO C - DADOS MATERNOS

CASO	RAÇA	IDADE	IG INÍCIO PN	GESTA	PARA	PAS INÍCIO	PAD INICIO	PAS PARTO	PAD PARTO
1	branca	23	13	1	0	90	60	140	100
4	branca	31	8	3	0	120	70	140	90
5	parda	28	12	4	2	130	90	140	90
6	parda	33	19	5	3	140	100	150	100
8	branca	34	9	3	1	140	90	110	70
9	branca	37	10	5	2	120	80	120	80
11	preta	27	13	3	0	120	80	160	110
12	preta	30	9	4	1	140	90	140	100
13	branca	25	14	1	0	120	70	140	90
14	parda	31	8	2	1	160	120	110	70
16	branca	28	7	2	1	90	60	110	70
17	branca	35	8	1	0	110	70	160	80
18	branca	29	13	4	2	110	60	120	90
20	parda	35	11	5	1	160	100	?	?
21	branca	35	11	1	0	130	80	160	110
22	preta	25	14	4	1	130	80	150	100
23	branca	28	24	1	0	130	80	160	100
24	branca	28	6	2	0	120	80	140	100
25	branca	34	9	2	1	100	60	100	70
27	branca	20	16	2	0	120	90	130	80
28	branca	24	13	3	1	100	70	110	70
29	branca	36	9	2	1	120	70	140	90
30	parda	32	10	1	0	120	80	130	100
31	branca	24	19	1	0	140	80	140	80

IG = idade gestacional

PAS = pressão arterial sistólica

PAD = pressão arterial diastólica

 óbitos fetais

ANEXO D – DADOS LABORATORIAIS

CASO	URÉIA INÍCIO	URÉIA PARTO	CREAT. INÍCIO	CREAT. PARTO	ÁCIDO ÚRICO INÍCIO	ÁCIDO ÚRICO PARTO	PTU 24H INÍCIO	PTU 24 H PARTO	HB INÍCIO	HB PARTO	HEMAX
1	34	83	1	1,5	3,5	6,2	0,12	1,34	15,3	13,4	NÃO
4	33	64	1	1,4	4,1	8,2	0,08	0,11	12,5	15,1	SIM
5	51	49	1,1	1,4	7,3	11,6	0,26	0,39	10,9	9,2	NÃO
6	47	49	1,17	1,57	8,7	14	0,2	0,55	8,7	13,7	SIM
8	50	52	1,3	1,5	6,8	10,5	nulo	Nulo	12	9,7	NÃO
9	39	46	1,1	1,3	6,2	8,9	nulo	Nulo	13,1	10,6	NÃO
11	43	47	1,1	1,3	6,8	9,6	0,29	0,32	12,3	11,7	NÃO
12	Nulo	46	1,2	1,5	6,8	9,5	0,28	0,32	12,8	11,6	NÃO
13	38	45	2,1	2	4,2	2	0,25	2,54	11,1	9,5	NÃO
14	28	49	1	1,4	4,9	7,8	nulo	Nulo	14,5	10,5	NÃO
16	46	51	1,2	1,7	5,4	8,5	0,15	0,46	12,9	11,1	NÃO
17	97	116	3,6	6,4	Nulo	5,5	nulo	0,65	9	11,8	SIM
18	29	55	1,1	1,8	4,2	4,9	0,14	Nulo	11,6	10,1	NÃO
20	30	35	1,2	Nulo	Nulo	nulo	nulo	Nulo	11,7	7,9	NÃO
21	76	45	1,34	1,12	7,2	7,3	0,19	0,25	11,7	10	NÃO
22	57	97	1,2	1,9	6,2	nulo	0,27	0,28	10,5	13,9	NÃO
23	29	40	0,93	1,3	5,6	6,8	0,14	0,57	9,9	9,9	NÃO
24	42	77	1,2	2,2	6,1	8,1	nulo	3,65	13,5	11,7	NÃO
25	48	60	1,37	2,26	7,3	9,9	0,08	0,44	12,2	9,7	SIM
27	36	97	1	1,8	5,8	7,5	0,03	0,33	9	7,7	NÃO
28	38	85	1,2	2,9	5	8,6	nulo	0,36	11,3	8,6	NÃO
29	32	128	0,9	4	7	10,1	0,1	Nulo	9,7	4,8	NÃO
30	57	110	1,1	2,2	9,2	13,9	0,31	1,73	11,1	11,5	SIM
31	44	105	1,2	2,9	Nulo	nulo	0,28	Nulo	9,7	8,9	NÃO

CREAT. = creatinina

PTU = proteinúria

HB = hemoglobina

TX = transplante

óbitos fetais

ANEXO E – INTERCORRENCIAS MATERNAS

caso	HAC	PRÉ-ECLÂMPsia	ECLÂMPsia	DHEG+HAC	HELLP	RPM O	DM	prematuridade	TPP	INFECÇÃO PUERPERAL	ITU	Anemia
1	sim	Não	Não	sim	não	Não	não	sim	Não	Não	Não	Não
4	sim	Não	Não	não	não	Não	não	sim	Não	Não	Não	Sim
5	sim	Não	Não	Sim	não	Não	não	não	Não	Não	Sim	Sim
6	sim	Não	Não	Sim	parcial	Não	não	sim	Sim	Não	Não	Sim
8	sim	Não	Não	Sim	não	Não	sim			Não	Não	Sim
9	sim	Não	Não	Não	não	Não	sim	sim	Não	Sim	Não	Não
11	sim	Não	Não	Sim	não	Sim	não	sim	Sim	Não	Não	Não
12	sim	Não	Não	Sim	não	Sim	não	sim	Sim	Não	Não	Não
13	não	Não	Não	Não	não	Sim	não	não	Não	Não	Não	Sim
14	sim	Não	Não	Sim	não	Sim	sim	sim	Sim	Não	Não	Não
16	sim	Não	Não	Sim	não	Não	não	sim	Sim	Não	Não	Não
17	sim	Não	Não	Não	não	Não	não	sim	Não	Não	Sim	Sim
18	sim	Não	Não	Não	não	Não	sim	sim	Sim	Não	Sim	Sim
20	sim	Não	Não	Não	não	Não	sim	não	Não	Não	Não	Sim
21	sim	Não	Não	Sim	não	Não	não	sim	Não	Não	Sim	Sim
22	sim	Não	Não	Não	não	Não	sim	sim	Não	Não	Não	Sim
23	sim	Não	Não	Sim	não	Sim	não	sim	Sim	Não	Não	Sim
24	não	Sim	Não	Não	não	Não	não			Não	Não	Sim
25	não	Sim	Não	Não	não	Não	sim	não	não	Não	Não	Sim
27	sim	Não	Não	Sim	não	Não	não	não	não	Não	Não	Sim
28	sim	Não	Não	Não	não	Não	sim	não	não	Não	Não	Sim
29	sim	Não	Não	Não	não	Não	não			Sim	Sim	Sim
30	sim	Não	Não	Sim	não	Não	não	sim	não	Não	Não	Não
31	sim	Não	Não	Sim	não	Sim	não	sim	sim	Não	Não	Sim

ANEXO F – DADOS DO PARTO E NECESSIDADE DE UTI NEO

CASO	INDICAÇÃO	VIA PARTO	IG RN	PESO	APGAR 1º	APGAR 5º	APGAR 10º	PH CORDÃO	UTI NEO
1	SFA	PC	34 2/7	1470	8	9	10	7,236	Sim
4	SFA	PC	32 6/7	1570	8	9	10	∅	Não
5	PC anterior	PC	37 1/7	2290	8	9	9	∅	Não
6	Iteratividade+MPO	PC	34 5/7	2720	7	8	8	7,18	Não
8		Vaginal	35 5/7	1850	0	0	0	∅	0
9	PMG	PC	35 5/7	1930	8	9	10	∅	Não
11	vício pélvico/RPMO	PC	31 6/7	1770	8	9	10	∅	Não
12	PMG	PC	34 1/7	2240	8	9	9	∅	Não
13		Vaginal	38 2/7	2790	9	9	10	7,268	Não
14	Macrossomia	PC	34 5/7	4650	8	9	9	7,31	Não
16		Vaginal	36 3/7	2800	9	10	10	7,27	Não
17	PMG+SFA	PC	33 5/7	1840	7	8	9	7,286	Sim
18	SFA (punção)	PC	34 3/7	2000	1	6	7	∅	Sim
20	SFA	PC	37 1/7	2640	3	9	9	∅	Sim
21	SFA	PC	33 4/7	1910	7	9	9	∅	Sim
22	SFA	PC	34 5/7	2060	8	9	9	∅	Sim
23		Vaginal	35	2630	9	9	10	7,14	Não
24		Vaginal	24 2/7	260	0	0	0	0	0
25		Vaginal	37 1/7	2820	9	10	10	∅	Não
27	vício pélvico	PC	37 3/7	2110	9	9	10	∅	Não
28	PMG	PC	37 2/7	3070	9	10	10	∅	Não
29		Vaginal	30	830	0	0	0	0	0
30	PMG	PC	36 1/7	2920	9	10	10	∅	Não
31		Vaginal	28 1/7	1100	8	9	9	∅	Sim

SFA= sofrimento fetal ante-parto

PMG= patologia materna grave

PC= cesariana

IG=idade gestacional

MPO= mal passado obstétrico

9 REFERÊNCIAS

REFERÊNCIAS

1. Srougi M, Galvao MM, Sabbaga E, Borrelli M, de Goes GM. [Pregnancy after renal transplant]. *AMB Rev Assoc Med Bras*. 1979 Oct;25(10):362-4.
2. kahhale S, Zugaib M. *Síndromes Hipertensivas e Gravidez*. Rio de Janeiro; 1995.
3. Christensen C. [Pregnancy after kidney transplantation]. *Ugeskr Laeger*. 1991 Sep 2;153(36):2468-74.
4. Areia A, Galvao A, Pais MS, Freitas L, Moura P. Outcome of pregnancy in renal allograft recipients. *Arch Gynecol Obstet*. 2009 Mar;279(3):273-7.
5. Davison JM. The effect of pregnancy on kidney function in renal allograft recipients. *Kidney Int*. 1985 Jan;27(1):74-9.
6. Lindheimer MD, Katz AI. Current concepts. The kidney in pregnancy. *N Engl J Med*. 1970 Nov 12;283(20):1095-7.
7. Barcelo P, Lopez-Lillo J, Cabero L, Del Rio G. Successful pregnancy in primary glomerular disease. *Kidney Int*. 1986 Dec;30(6):914-9.
8. Cunningham FG, Cox SM, Harstad TW, Mason RA, Pritchard JA. Chronic renal disease and pregnancy outcome. *Am J Obstet Gynecol*. 1990 Aug;163(2):453-9.
9. Davison JM. Dialysis, transplantation, and pregnancy. *Am J Kidney Dis*. 1991 Feb;17(2):127-32.
10. Katz AI, Davison JM, Hayslett JP, Singson E, Lindheimer MD. Pregnancy in women with kidney disease. *Kidney Int*. 1980 Aug;18(2):192-206.

11. Imbasciati E, Gregorini G, Cabiddu G, Gammara L, Ambroso G, Del Giudice A, et al. Pregnancy in CKD stages 3 to 5: fetal and maternal outcomes. *Am J Kidney Dis.* 2007 Jun;49(6):753-62.
12. Lindheimer MD, Katz AI. Pregnancy in the renal transplant patient. *Am J Kidney Dis.* 1992 Feb;19(2):173-6.
13. Sturgiss SN, Davison JM. Effect of pregnancy on long-term function of renal allografts. *Am J Kidney Dis.* 1992 Feb;19(2):167-72.
14. Zanlorenci V. Análise dos resultados obstétricos e perinatais das gestantes com insuficiência renal crônica em terapia dialítica. São Paulo: Universidade de São Paulo; 2008.
15. Hou S. Pregnancy in dialysis patients: where do we go from here? *Semin Dial.* 2003 Sep-Oct;16(5):376-8.
16. Davison JM, Bailey DJ. Pregnancy following renal transplantation. *J Obstet Gynaecol Res.* 2003 Aug;29(4):227-33.
17. Murray JE, Tilney NL, Wilson RE. Renal transplantation: a twenty-five year experience. *Ann Surg.* 1976 Nov;184(5):565-73.
18. Khedmat H, Alavian SM, Taheri S. Pregnancy after renal transplantation: prospects and concerns. *Ann Transplant.* 2009 Apr-Jun;14(2):55-60.
19. Cararach V. AJ. Tratamiento con ciclosporina en la gestante transplantada renal. *Med Clin.* 1990;94:198-9.
20. Armenti VT, Moritz MJ, Davison JM. Medical management of the pregnant transplant recipient. *Adv Ren Replace Ther.* 1998 Jan;5(1):14-23.
21. J.M. Davison MDL. Pregannncy in women with a renal allografts. *Sem Nephrol.* 1984;4:240-51.
22. Davison JM. Pregnancy in renal transplant recipients: clinical perspectives. *Contrib Nephrol.* 1984;37:170-8.

23. Davison JM, Lindheimer MD. Pregnancy and renal transplantation: look before you leap. *Int J Artif Organs*. 1989 Mar;12(3):144-6.
24. Davison JM. Renal transplantation and pregnancy. *Am J Kidney Dis*. 1987 Apr;9(4):374-80.
25. Baltzer J, Samtleben W, Castro LA, Land W, Gurland HJ, Eigler J, et al. [Pregnancy following renal transplants (author's transl)]. *Geburtshilfe Frauenheilkd*. 1980 Dec;40(12):1047-51.
26. Gutierrez MJ, Gonzalez P, Delgado I, Gutierrez E, Gonzalez E, Siqueira RC, et al. Renal allograft function and cardiovascular risk in recipients of kidney transplantation after successful pregnancy. *Transplant Proc*. 2009 Jul-Aug;41(6):2399-402.
27. Milheiras ET, Martins LB, Rodrigues R. [Pregnancy in women with renal transplantation]. *Acta Med Port*. 2005 Mar-Apr;18(2):153-8.
28. Fischer T, Neumayer HH, Fischer R, Barenbrock M, Schobel HP, Lattrell BC, et al. Effect of pregnancy on long-term kidney function in renal transplant recipients treated with cyclosporine and with azathioprine. *Am J Transplant*. 2005 Nov;5(11):2732-9.
29. Armenti VT, Radomski JS, Moritz MJ, Gaughan WJ, Philips LZ, McGrory CH, et al. Report from the National Transplantation Pregnancy Registry (NTPR): outcomes of pregnancy after transplantation. *Clin Transpl*. 2002:121-30.
30. Garcia-Donaire JA, Acevedo M, Gutierrez MJ, Manzanera MJ, Oliva E, Gutierrez E, et al. Tacrolimus as basic immunosuppression in pregnancy after renal transplantation. A single-center experience. *Transplant Proc*. 2005 Nov;37(9):3754-5.
31. Kozłowska-Boszkó B, Gaciong Z, Serafinowicz A, Majchrzak J, Durlik M, Rowinski W, et al. Cyclosporine A blood concentration during pregnancy in renal allograft recipients. *Transpl Int*. 1998;11 Suppl 1:S90-3.
32. Al Duraihimh H, Ghamdi G, Moussa D, Shaheen F, Mohsen N, Sharma U, et al. Outcome of 234 pregnancies in 140 renal

transplant recipients from five middle eastern countries. *Transplantation*. 2008 Mar 27;85(6):840-3.

33. Naqvi R, Noor H, Ambareen S, Khan H, Haider A, Jafri N, et al. Outcome of pregnancy in renal allograft recipients: SIUT experience. *Transplant Proc*. 2006 Sep;38(7):2001-2.

34. Rahamimov R, Ben-Haroush A, Wittenberg C, Mor E, Lustig S, Gafer U, et al. Pregnancy in renal transplant recipients: long-term effect on patient and graft survival. A single-center experience. *Transplantation*. 2006 Mar 15;81(5):660-4.

35. Cruz Lemini MC, Ibarguengoitia Ochoa F, Villanueva Gonzalez MA. Perinatal outcome following renal transplantation. *Int J Gynaecol Obstet*. 2007 Feb;96(2):76-9.

36. Romero Arauz JF, Ayala Mendez JA, Jimenez Solis G. [Pregnancy in patients with renal transplantation: maternal and fetal morbidity]. *Ginecol Obstet Mex*. 2008 Nov;76(11):643-51.

37. Gutierrez MJ, Acebedo-Ribo M, Garcia-Donaire JA, Manzanera MJ, Molina A, Gonzalez E, et al. Pregnancy in renal transplant recipients. *Transplant Proc*. 2005 Nov;37(9):3721-2.

38. European best practice guidelines for renal transplantation. Section IV: Long-term management of the transplant recipient. IV.10. Pregnancy in renal transplant recipients. *Nephrol Dial Transplant*. 2002;17 Suppl 4:50-5.

39. Successful pregnancies in women treated by dialysis and kidney transplantation. Report from the Registration Committee of the European Dialysis and Transplant Association. *Br J Obstet Gynaecol*. 1980 Oct;87(10):839-45.

40. J.O.M. Pestana OLR, H. Ajzen. Guia Clínico para o Transplante Renal. *J Bras Nefrol*. 1992;14(2):66-86.

41. Guild WR, Harrison JH, Merrill JP, Murray J. Successful homotransplantation of the kidney in an identical twin. *Trans Am Clin Climatol Assoc*. 1955;67:167-73.

-
42. Merril J.P. MJE, Harrison J.H., Guild W.R. Successful homotransplantations of the human between identical twins. JAMA. 1956;160(4):277-82.
43. Sciarra JJ, Toledo-Pereyra LH, Bendel RP, Simmons RL. Pregnancy following renal transplantation. Am J Obstet Gynecol. 1975 Oct 15;123(4):411-25.
44. Salant DJ, Marcus RG, Milne FJ, Meyers AM, Botha JR, Myburgh JA. Pregnancy in renal transplant recipients. S Afr Med J. 1976 Jul 31;50(33):1288-90.
45. Reneltova I, Jirka J, Blaha J, Budinska B, Kocandrle V, Hejnal J, et al. Renal transplantation and pregnancy. Czech Med. 1978;1(2):75-82.
46. Methfessel G, Methfessel HD, Brockmann J, Steinbach C, Mampel E, Koall W, et al. [Pregnancy and delivery after renal transplantation (author's transl)]. Geburtshilfe Frauenheilkd. 1979 Feb;39(2):130-3.
47. O'Donnell D, Seviz H, Seggie JL, Meyers AM, Botha JR, Myburgh JA. Pregnancy after renal transplantation. Aust N Z J Med. 1985 Jun;15(3):320-5.
48. Chocair PR, Ianhez LE, de Paula FJ, Sabbaga E, Arap S. [Pregnancy in patients with renal transplantation]. AMB Rev Assoc Med Bras. 1989 Mar-Apr;35(2):49-52.
49. Crowe AV, Rustom R, Gradden C, Sells RA, Bakran A, Bone JM, et al. Pregnancy does not adversely affect renal transplant function. Qjm. 1999 Nov;92(11):631-5.
50. Toma H, Tanabe K, Tokumoto T, Kobayashi C, Yagisawa T. Pregnancy in women receiving renal dialysis or transplantation in Japan: a nationwide survey. Nephrol Dial Transplant. 1999 Jun;14(6):1511-6.
51. Pergola PE, Kancharla A, Riley DJ. Kidney transplantation during the first trimester of pregnancy: immunosuppression with mycophenolate mofetil, tacrolimus, and prednisone. Transplantation. 2001 Apr 15;71(7):994-7.

-
52. Thompson B.C KEJ, Tuck S.M., Fernando O.N., Sweny P. Pregnancy in renal transplant recipients: the Royal Free Hospital Experience. *Q J Med.* 2003;96:837-44.
53. Oliveira LG, Sass N, Sato JL, Ozaki KS, Medina Pestana JO. Pregnancy after renal transplantation--a five-yr single-center experience. *Clin Transplant.* 2007 May-Jun;21(3):301-4.
54. Kurata A, Matsuda Y, Tanabe K, Toma H, Ohta H. Risk factors of preterm delivery at less than 35 weeks in patients with renal transplant. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2006 Sep-Oct;128(1-2):64-8.
55. Fuchs KM, Coustan DR. Immunosuppressant therapy in pregnant organ transplant recipients. *Semin Perinatol.* 2007 Dec;31(6):363-71.
56. Keller F, Griesshammer M, Haussler U, Paulus W, Schwarz A. Pregnancy and renal failure: the case for application of dosage guidelines. *Drugs.* 2001;61(13):1901-20.
57. Armenti VT, Moritz MJ, Cardonick EH, Davison JM. Immunosuppression in pregnancy: choices for infant and maternal health. *Drugs.* 2002;62(16):2361-75.
58. Ostensen M, Khamashta M, Lockshin M, Parke A, Brucato A, Carp H, et al. Anti-inflammatory and immunosuppressive drugs and reproduction. *Arthritis Res Ther.* 2006;8(3):209.
59. Nashan B, Bock A, Bosmans JL, Budde K, Fijter H, Jaques B, et al. Use of Neoral C monitoring: a European consensus. *Transpl Int.* 2005 Jul;18(7):768-78.
60. Dei Malatesta MF, Rocca B, Gentile T, Hadjistilianou T, Borri M, de Francesco S, et al. A case of coloboma in a newborn to a woman taking mycophenolate mofetil in pregnancy after kidney transplantation. *Transplant Proc.* 2009 May;41(4):1407-9.
61. Sifontis NM, Coscia LA, Constantinescu S, Lavelanet AF, Moritz MJ, Armenti VT. Pregnancy outcomes in solid organ transplant recipients with exposure to mycophenolate mofetil or sirolimus. *Transplantation.* 2006 Dec 27;82(12):1698-702.

-
62. Anderka MT, Lin AE, Abuelo DN, Mitchell AA, Rasmussen SA. Reviewing the evidence for mycophenolate mofetil as a new teratogen: case report and review of the literature. *Am J Med Genet A*. 2009 Jun;149A(6):1241-8.
63. Alexander GR, Himes JH, Kaufman RB, Mor J, Kogan M. A United States national reference for fetal growth. *Obstet Gynecol*. 1996 Feb;87(2):163-8.
64. Leone C CL. Doença das membranas hialinas. 9ª ed. São Paulo: Sarvier; 2002.
65. Lloyd JR. The etiology of gastrointestinal perforations in the newborn. *J Pediatr Surg*. 1969 Feb;4(1):77-84.
66. Feferbaun R VF. Septicemia no período neonatal. 8ª ed. São Paulo: Sarvier; 1991.
67. Almeida M AG, Novaes H, Ortiz L. Sistemas de informação e mortalidade perinatal. *Revista Brasileira de Epidemiologia*. 2006;9(1):1-14.
68. Crans GG, Shuster JJ. How conservative is Fisher's exact test? A quantitative evaluation of the two-sample comparative binomial trial. *Stat Med*. 2008 Aug 15;27(18):3598-611.
69. Mastrobattista JM, Katz AR. Pregnancy after organ transplant. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2004 Jun;31(2):415-28, vii.
70. McKay DB, Josephson MA. Pregnancy in recipients of solid organs--effects on mother and child. *N Engl J Med*. 2006 Mar 23;354(12):1281-93.
71. Farber M. Pregnancy and renal transplantation. *Clin Obstet Gynecol*. 1978 Sep;21(3):931-5.
72. Zachariah MS, Tornatore KM, Venuto RC. Kidney transplantation and pregnancy. *Curr Opin Organ Transplant*. 2009 Aug;14(4):386-91.

-
73. Levidiotis V, Chang S, McDonald S. Pregnancy and maternal outcomes among kidney transplant recipients. *J Am Soc Nephrol*. 2009 Nov;20(11):2433-40.
74. Mastrobattista JM, Gomez-Lobo V. Pregnancy after solid organ transplantation. *Obstet Gynecol*. 2008 Oct;112(4):919-32.
75. Penn I, Makowski EL, Harris P. Parenthood following renal and hepatic transplantation. *Transplantation*. 1980 Dec;30(6):397-400.
76. Keitel E, Bruno RM, Duarte M, Santos AF, Bittar AE, Bianco PD, et al. Pregnancy outcome after renal transplantation. *Transplant Proc*. 2004 May;36(4):870-1.
77. Thomas AG, Burrows L, Knight R, Panico M, Lapinski R, Lockwood CJ. The effect of pregnancy on cyclosporine levels in renal allograft patients. *Obstet Gynecol*. 1997 Dec;90(6):916-9.
78. Armenti VT, Jarrell BE, Radomski JS, McGrory CH, Gaughan WJ, Moritz MJ. National Transplantation Pregnancy Registry (NTPR): cyclosporine dosing and pregnancy outcome in female renal transplant recipients. *Transplant Proc*. 1996 Aug;28(4):2111-2.
79. Delmas S, Picot MC, Vergnes C, Cristol JP, Mourad G. [Risk factors of chronic rejection in kidney transplantation, results of a single center study]. *Nephrologie*. 1999;20(3):153-8.
80. Karkar A. Pregnancy and contraceptive issues in renal transplant recipients. *Saudi J Kidney Dis Transpl*. 2008 Mar;19(2):165-73.
81. Armenti VT, Radomski JS, Moritz MJ, Branch KR, McGrory CH, Coscia LA. Report from the National Transplantation Pregnancy Registry (NTPR): outcomes of pregnancy after transplantation. *Clin Transpl*. 1997:101-12.
82. McKay DB, Josephson MA, Armenti VT, August P, Coscia LA, Davis CL, et al. Reproduction and transplantation: report on the AST Consensus Conference on Reproductive Issues and Transplantation. *Am J Transplant*. 2005 Jul;5(7):1592-9.

-
83. Ghanem ME, El-Baghdadi LA, Badawy AM, Bakr MA, Sobhe MA, Ghoneim MA. Pregnancy outcome after renal allograft transplantation: 15 years experience. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2005 Aug 1;121(2):178-81.
84. Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *Am J Kidney Dis.* 1998 Nov;32(5 Suppl 3):S112-9.
85. Kasiske BL, Snyder JJ, Gilbertson DT, Wang C. Cancer after kidney transplantation in the United States. *Am J Transplant.* 2004 Jun;4(6):905-13.
86. Zerner J, Doil KL, Drewry J, Leeber DA. Intrauterine contraceptive device failures in renal transplant patients. *J Reprod Med.* 1981 Feb;26(2):99-102.
87. Ibrahim HN, Akkina SK, Leister E, Gillingham K, Cordner G, Guo H, et al. Pregnancy outcomes after kidney donation. *Am J Transplant.* 2009 Apr;9(4):825-34.
88. Reisaeter AV, Roislien J, Henriksen T, Irgens LM, Hartmann A. Pregnancy and birth after kidney donation: the Norwegian experience. *Am J Transplant.* 2009 Apr;9(4):820-4.
89. del Mar Colon M, Hibbard JU. Obstetric considerations in the management of pregnancy in kidney transplant recipients. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2007 Apr;14(2):168-77.
90. Umans JG. Medications during pregnancy: antihypertensives and immunosuppressives. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2007 Apr;14(2):191-8.
91. Kainz A, Harabacz I, Cowlrick IS, Gadgil SD, Hagiwara D. Review of the course and outcome of 100 pregnancies in 84 women treated with tacrolimus. *Transplantation.* 2000 Dec 27;70(12):1718-21.
92. Davison JM. Pregnancy in renal allograft recipients: problems, prognosis and practicalities. *Baillieres Clin Obstet Gynaecol.* 1994 Jun;8(2):501-25.

-
93. Al Shohaib S. Erythropoietin therapy in a pregnant post-renal transplant patient. *Nephron*. 1999 Jan;81(1):81-3.
94. Magee LA, von Dadelszen P, Darley J, Beguin Y. Erythropoiesis and renal transplant pregnancy. *Clin Transplant*. 2000 Apr;14(2):127-35.
95. Fuchs KM, Wu D, Ebcioglu Z. Pregnancy in renal transplant recipients. *Semin Perinatol*. 2007 Dec;31(6):339-47.
96. Stratta P, Canavese C, Giacchino F, Mesiano P, Quaglia M, Rossetti M. Pregnancy in kidney transplantation: satisfactory outcomes and harsh realities. *J Nephrol*. 2003 Nov-Dec;16(6):792-806.
97. Lindheimer MD, Davison JM, Katz AI. The kidney and hypertension in pregnancy: twenty exciting years. *Semin Nephrol*. 2001 Mar;21(2):173-89.
98. Benediktsson R, Calder AA, Edwards CR, Seckl JR. Placental 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase: a key regulator of fetal glucocorticoid exposure. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1997 Feb;46(2):161-6.
99. Cowchock FS, Reece EA, Balaban D, Branch DW, Plouffe L. Repeated fetal losses associated with antiphospholipid antibodies: a collaborative randomized trial comparing prednisone with low-dose heparin treatment. *Am J Obstet Gynecol*. 1992 May;166(5):1318-23.
100. Ducarme G, Ceccaldi PF, Toupance O, Graesslin O, Rieu P, Gabriel R. [Pregnancy after renal transplantation. Obstetrical follow-up and impact on renal graft function]. *Gynecol Obstet Fertil*. 2006 Mar;34(3):209-13.
101. Pickrell MD, Sawers R, Michael J. Pregnancy after renal transplantation: severe intrauterine growth retardation during treatment with cyclosporin A. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1988 Mar 19;296(6625):825.

-
102. Goshorn J, Youell TD. Darbepoetin alfa treatment for post-renal transplantation anemia during pregnancy. *Am J Kidney Dis.* 2005 Nov;46(5):e81-6.
103. Flechner S.M. KAR, VanBuren C. The presence of cyclosporine in body tissues and fluids during pregnancy. *Am J Kidney Dis.* 1985;5:60-3.
104. French AE, Soldin SJ, Soldin OP, Koren G. Milk transfer and neonatal safety of tacrolimus. *Ann Pharmacother.* 2003 Jun;37(6):815-8.
105. Munoz-Flores-Thiagarajan KD, Easterling T, Davis C, Bond EF. Breast-feeding by a cyclosporine-treated mother. *Obstet Gynecol.* 2001 May;97(5 Pt 2):816-8.