



FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE D
COIMBRA

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

CARINA ALEXANDRA ROCHA DE SOUSA

A Gravidez após Transplantação Uterina

ARTIGO DE REVISÃO

ÁREA CIENTÍFICA DE OBSTETRÍCIA

Trabalho realizado sob a orientação de:
DRA. MARIA ISABEL DOS SANTOS DA SILVA
PROFESSOR DOUTOR JOSÉ PAULO ACHANDO SILVA MOURA

FEVEREIRO 2022

PREGNANCY AFTER UTERINE TRANSPLANTATION

A GRAVIDEZ APÓS TRANSPLANTAÇÃO UTERINA

Autor: Carina Alexandra Rocha de Sousa ^a – car.rocha.sousa@gmail.com

Orientador: Dra. Maria Isabel dos Santos da Silva, MD ^{a,b} –
mariaisabelsantossilva@gmail.com

Coorientador: Professor Doutor José Paulo Achando Silva Moura, PhD ^{a,c} –
jpamoura@fmed.uc.pt

- a) Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra
- b) Maternidade Bissaya Barreto, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra,
Coimbra, Portugal
- c) Maternidade Daniel de Matos, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra,
Coimbra, Portugal

ÍNDICE

1	ABSTRACT.....	3
2	RESUMO	4
3	ABREVIATURAS	5
4	INTRODUÇÃO	6
5	METODOLOGIA	8
6	DISCUSSÃO	9
6.1	TÉCNICA DE REPRODUÇÃO MEDICAMENTE ASSISTIDA	10
6.2	FOLLOW UP APÓS A TRANSPLANTAÇÃO	10
6.3	REGIME DE IMUNOSSUPRESSÃO	11
6.4	CONTROLO DE REJEIÇÃO DO ENXERTO	13
6.5	TRANSFERÊNCIA DO BLASTOCISTO	15
6.6	FOLLOW UP GRAVIDEZ.....	17
6.7	PROGRAMAÇÃO DO PARTO	20
6.8	PÓS-PARTO	20
7	CONCLUSÃO	22
8	ANEXOS	24
9	REFERÊNCIAS	25

1 ABSTRACT

Background: Until 2014, the options available for women suffering from absolute uterine factor infertility (AUF) to experience motherhood were adoption or surrogacy. Uterine transplantation (UTx) changes this paradigm, emerging as a possible treatment for these patients.

Objective: Carry out a literature review to clarify how the UTx can be followed up, with the aim of, in the future, being possible to establish a protocol for its supervision.

Methods: We made a search in *PubMed* data base following the MeSH terms- medical subject heading- "Uterus/transplantation" AND "Pregnancy", using the filter "Humans". We only include articles published in English, between 2014 and 2021. After analyzing 161 abstracts, 24 articles were selected. Recently, with a new search and analysis of 18 abstracts published in 2021, we proceeded to selection of 3 more articles, making a total of 24+3 works used in this review.

Discussion: Here we discuss the risks and complications associated with pregnancy after UTx, the best immunosuppression regimen to which recipient should be submitted, how to properly monitor organ rejection episodes and how to schedule the moment of the delivery.

Conclusion: Despite being associated with a significant risk of morbidity, with 3 or 4 surgeries and immunosuppression being indispensable until hysterectomy is performed, studies prove that pregnancy after UTx is possible, safe and capable of creating healthy newborns, if it is correctly oriented and guarded. It is essential that candidates are fully informed about the potential risks, with a good support network and access to adequate psychological support.

Keywords: Uterus transplantation; Pregnancy; Humans.

2 RESUMO

Contexto: Até 2014, as opções disponíveis para que mulheres que sofrem de infertilidade de fator uterino absoluto (AUF) pudessem vivenciar a maternidade, eram a adoção ou o recurso a gestação de substituição. A transplantação uterina (UTx) vem alterar este paradigma, surgindo como uma possível hipótese de tratamento para estas doentes.

Objetivos: Realizar uma revisão bibliográfica para esclarecer como deverá ser feito o seguimento de gravidez após UTx, para que, futuramente, seja possível estabelecer um protocolo de vigilância da mesma.

Métodos: Procedemos à realização de uma pesquisa na base de dados *PubMed*, de acordo com os seguintes termos MeSH- medical subject heading- “Uterus/transplantation” AND “Pregnancy”, usando o filtro “Humans”. Foram apenas incluídos trabalhos publicados em inglês, entre os anos de 2014 e 2021. Com a análise de 161 resumos, selecionamos 24 artigos. Recentemente, com uma nova pesquisa e análise de 18 resumos publicados no ano de 2021, selecionamos mais 3 artigos, perfazendo um total de 24+3 trabalhos utilizados para realização desta revisão.

Discussão: São discutidos quais os fatores de risco e complicações associados à gravidez após UTx, qual o melhor esquema de imunossupressão a que devem ser submetidas as pacientes, como fazer a vigilância adequada de episódios de rejeição de órgão e como programar o momento do parto.

Conclusão: Apesar de associada a um risco significativo de morbidade, sendo indispensáveis 3 a 4 cirurgias e imunossupressão até que seja realizada histerectomia, estudos comprovam que a gravidez após transplantação uterina é possível, segura e capaz de criar recém-nascidos saudáveis, desde que corretamente orientada e vigiada. É fundamental que as candidatas se encontrem totalmente esclarecidas e informadas sobre os potenciais riscos, com uma boa rede de suporte e com acesso a apoio psicológico adequado.

Palavras-chave: Transplante Uterino; Gravidez; Humanos.

3 ABREVIATURAS

AAS: Ácido acetilsalicílico

AUFI: Infertilidade de fator uterino absoluto

AVD: Atividades de vida diária

CHUC: Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra

CMV: Citomegalovírus

DD: Deceased donor

ERA: Endometrial receptivity array

EUA: Estados Unidos da América

FIV: Fertilização in vitro

HPV: Vírus do Papiloma Humano

HTA: Hipertensão arterial

LD: Living donor

LH: Hormona luteinizante

MMF: Micofenolato Mofetil

PPT: Parto pré-termo

RN: Recém-nascidos

RPM: Rotura prematura de membranas

SDR: Síndrome de Dificuldade Respiratória

UTx: Transplantação Uterina

ZT: Zona de transformação

4 INTRODUÇÃO

A transplantação uterina (UTx) surge como uma possível hipótese de tratamento para mulheres que sofrem de infertilidade de fator uterino absoluto (AUFÍ). Esta pode ser causada por ausência congênita do útero- 3 a 5% com Síndrome de Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser (1), ou adquirida, e ainda pela presença do mesmo, anatomicamente ou fisiologicamente disfuncional. Cerca de 20 000 mulheres entre os 20 e os 40 anos, numa população de 100 milhões de pessoas, sofrem deste tipo de infertilidade (2).

Até 2014, as hipóteses disponíveis para que pudessem vivenciar a maternidade eram a adoção ou o recurso a gestação de substituição (3), estando estas associadas a implicações a nível legal, financeiro, cultural, ético e religioso. A UTx pode surgir como uma solução, visto ser já difícil refutar a sua viabilidade (4).

Este procedimento foi considerado pela primeira vez em 1960. Contudo, é no ano de 2000 que ocorre a primeira UTx na Arábia Saudita (5), com dador vivo, apesar da ausência de sucesso.

Sucederam-se inúmeros ensaios em todo o mundo, sendo registada mais uma tentativa de UTx na Turquia (5) em 2011, sem que ocorresse nascimento.

Na Suécia, com uma equipa liderada pelo Dr. Mats Brännstörn (1) após realização de 9 UTx com dador vivo, é anunciado o primeiro nascimento em setembro de 2014 (5). Depois deste, ocorreram mais dois nascimentos do mesmo ensaio experimental, em novembro desse ano, sendo todos os recém-nascidos (RN) saudáveis e com peso normal para a idade gestacional (6).

Em 2017, no Brasil, é anunciado o primeiro nascimento após UTx com recurso a dador morto (7).

A UTx tem particularidades únicas: é um transplante temporário e efêmero, promovendo qualidade de vida, mas não contribuindo para prolongamento da mesma como acontece nos restantes transplantes de órgão sólido (7). Os dadores poderão ser vivos ou já cadáver, e o fluxo sanguíneo do órgão transplantado será partilhado por dois indivíduos- a mãe e o feto. O seu sucesso será apenas demonstrado após 1 ou 2 anos, com a ocorrência de gravidez e nascimento de um bebé saudável (2).

O seu maior problema passa pela probabilidade de rejeição e pela obrigatoriedade de imunossupressão (4).

Com mais de 70 UTx documentadas na literatura científica e mais de 20 nascimentos reportados (8), o objetivo é, atualmente, perceber quais as melhores práticas para que seja possível fazer a transição de conceito experimental para procedimento clinicamente estabelecido (9).

A gravidez após transplantação de órgão sólido é considerada de alto risco quando comparada com as restantes que decorrem sem realização de imunossupressão (10). Apesar disso, a crescente experiência com regimes de imunossupressão e o sucesso associado em contexto de gravidez após transplantação renal revelam que esta é uma prática segura.

Posto isto, pretendemos neste trabalho realizar uma revisão bibliográfica para esclarecer como deverá ser feito o seguimento de gravidez após realização de UTx, quais os fatores de risco e complicações associados, qual o melhor esquema de imunossupressão a que devem ser submetidas as pacientes, como fazer a vigilância adequada de episódios de rejeição de órgão e como programar o momento do parto.

Tudo para que, posteriormente, seja possível estabelecer um protocolo de vigilância da gravidez após transplante uterino num projeto que visa introduzir o mesmo no Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra (CHUC).

5 METODOLOGIA

Realizamos esta revisão narrativa com recurso a uma pesquisa que ocorreu a 4 de maio de 2021, na base de dados Pubmed, com os seguintes termos MeSH- medical subject heading- “Uterus/transplantation” AND “Pregnancy”, usando o filtro “Humans”.

Foram analisados o “*Abstract*” de 161 artigos e reduzida a pesquisa para 24 artigos publicados entre os anos de 2014 e 2021. No sentido de enriquecer a mesma, artigos contemplados nas referências destes foram também incluídos para a elaboração deste trabalho.

Apesar da quantidade de artigos publicados sobre a temática em questão não ser vasta, foram apenas selecionados trabalhos em inglês.

Foi também realizada uma pesquisa em dezembro de 2021, para que pudessem ser incluídos artigos mais recentes. Usando o método anteriormente discriminado, 18 artigos foram encontrados, sendo apenas selecionados 3 após leitura do “*Abstract*”, perfazendo um total de 24 + 3 usados para a realização desta revisão.

6 DISCUSSÃO

Os estudos comprovam que a gravidez após transplantação uterina é possível, segura e capaz de criar RN saudáveis, desde que corretamente orientada e vigiada.

Numa tentativa de unificar e estabelecer pontos orientadores, para todos os centros que implementem esta prática, foram criados os Critérios de Montreal- “*The Montreal Criteria for Ethical Feasibility of Uterine Transplantation*” [ANEXO I] (11).

Neste momento, existe a possibilidade da UTx ser realizada com recurso a dador vivo (LD) ou cadáver (DD), havendo vantagens e desvantagens associadas a cada um dos métodos (12).

Parecem existir inúmeras vantagens na UTx com dador vivo, como aconteceu no ensaio sueco (1). Há um melhor controlo de todo o processo, parece existir um menor dano de órgão, havendo possibilidade de potencial relação emocional entre dadora e candidata. Em contrapartida, este procedimento está associado a um aumento de complexidade cirúrgica e de riscos para a dadora, sendo os vasos disponíveis para anastomoses de menor calibre.

Por outro lado, em dador cadáver evitamos qualquer risco associado à intervenção cirúrgica onde ocorrerá a recolha de enxerto, sendo o processo simplificado por existir possibilidade de anastomoses com vasos de maior calibre. Poderá também haver uma maior disponibilidade de dadores, com menor custo associado (13).

Estão documentados casos de sucesso com ambas as origens de órgão a transplantar, embora em maior número com recurso a LD.

É defendido em alguns estudos que, na UTx, o órgão deverá ter história de gravidez saudável para que seja assegurada a sua funcionalidade (14), mas parece não existir consenso sobre qual o mais adequado: útero de nulíparas ou múltiparas (12). Apesar da multiparidade do recetor parecer preferível, num ensaio realizado na República Checa concluiu-se que a nuliparidade parece estar associada a uma maior facilidade na recuperação do enxerto, pelo facto dos vasos uterinos não serem tão varicosos quando comparados com os vasos das múltiparas, e a disseção dos mesmos parece ser também facilitada - o que não garante o sucesso final da transplantação (15).

Importa lembrar que este não é um transplante de órgão vital, portanto a intenção não é que este resista até ao fim da vida da recetora. Esta deve estar consciente dos riscos dos procedimentos a que vai ser sujeita e da necessidade de realizar imunossupressão até à remoção do enxerto (5).

Sendo um procedimento de elevada complexidade, requer uma equipa multidisciplinar para realização de fertilização in vitro (FIV), transferência do embrião e

monitorização de gravidez, que deverá ser assegurada por médico obstetra, especializado em gravidez de alto risco.

Associadamente, é imprescindível a existência de uma equipa de psicólogos, psiquiatras e assistentes sociais que deverão realizar uma cuidadosa avaliação psicológica da candidata, da dadora e dos parceiros de ambas, que indicará as capacidades dos mesmos para ultrapassar todas as fases deste processo.

6.1 Técnica de reprodução medicamente assistida

Antes da candidata ser submetida à intervenção cirúrgica, que irá permitir a UTx, deve ser realizado o procedimento de reprodução medicamente assistida.

Está preconizada a realização de fertilização in vitro (FIV) dos gâmetas da paciente e do seu parceiro 18 a 6 meses antes da transplantação (3). Por norma, são obtidos vários embriões, no mínimo 4 (16), que serão criopreservados na fase de blastocisto, assegurando espaço para tentativas falhadas de implantação do mesmo ou até para segundas gravidezes. Ajustando estes aspetos ao sucesso das técnicas de reprodução medicamente assistida em Portugal, será proposta a criopreservação de 8 embriões na fase de blastocisto, obtidos no máximo em 3 ciclos.

A realização destes procedimentos após a UTx seria dificultada pela existência de pedículos vasculares uterinos anormais e pelos locais de anastomose, que poderiam aumentar o risco de hemorragia durante a colheita do oócito. Não esquecendo o facto de a doente estar sob imunossupressão, o que iria aumentar o risco de infeção pélvica após o procedimento da colheita do gâmeta (3).

6.2 *Follow up* após a transplantação

Estão preconizadas visitas clínicas frequentes: inicialmente 2 vezes por semana no 1º mês pós-operatório, depois a cada duas semanas do 2º ao 6º mês pós-operatório. Posteriormente, passa a ser realizada uma consulta mensal.

Estas incluem realização de exames analíticos, com doseamento da creatinina sérica, perfil hepático, hemograma com leucograma, ferritina, glicose, albumina e doseamento de concentrações dos imunossupressores (3).

Adicionalmente, é importante a monitorização da pressão arterial e do peso da candidata, bem como exame ginecológico ao espéculo para inspeção do colo uterino transplantado, realização de culturas bacterianas do canal cervical e biópsias cervicais em intervalos de tempo específicos ou na presença de sinais patológicos como febre, dor abdominal, corrimentos vaginais anormais ou descoloração do colo. Deve também ser realizada ecografia abdominal e transvaginal com fluxometria doppler, que permite

avaliação do tamanho do útero, da sua ecogenicidade e verificação do fluxo nas artérias uterinas.

O risco de infecção por citomegalovírus (CMV) aumenta durante os primeiros 3 meses após a transplantação, isto porque o regime de imunossupressão é aí mais intenso. Por esse motivo é realizada profilaxia com valaciclovir durante esse intervalo de tempo (16).

Após a UTx, deve também ser monitorizada a infecção pelo Vírus do Papiloma Humano (HPV), porque sob imunossupressão há um risco aumentado de surgirem lesões pré-malignas, quando feita a comparação com a população em geral. Daí ser indispensável a realização do rastreio HPV antes da intervenção cirúrgica que permite UTx, havendo protocolos que chegam a recomendar imunização HPV prévia da dadora (16).

Ensaio como o realizado em São Paulo, no Brasil, recomendam ainda realização de profilaxia com sulfametazol e trimetropim durante os primeiros 6 meses após UTx (13), para além da profilaxia antifúngica e antibacteriana administrada nos primeiros dias de pós-operatório.

Está também recomendada a realização de profilaxia anti trombótica com 75-100 mg diários de ácido acetilsalicílico (AAS), até à realização de histerectomia.

6.3 Regime de imunossupressão

Este é um transplante transitório e, conseqüentemente, a imunossupressão ocorre apenas durante um período de tempo. O risco de surgirem efeitos secundários negativos a longo prazo, como neoplasias, nefrotoxicidade, diabetes e hipertensão arterial, é marcadamente reduzido em casos de UTx quando comparados com doentes com outros transplantes (2), o que poderá ser explicado pelo facto desta morbidade ser duração e dose dependente.

Sabemos que a imunossupressão é fundamental para prevenir a rejeição do enxerto transplantado e que a gravidez após transplantação de órgão sólido é considerada de alto risco quando comparada com as restantes, que decorrem sem imunossupressão em curso.

Alguns imunossupressores estão associados a fetotoxicidade, sendo obrigatoriamente substituídos antes da transferência do embrião ocorrer. Além disso, deverá ser realizada contraceção adequada, recorrendo a método barreira, durante a utilização destes mesmos fármacos potencialmente teratogénicos.

São exemplos de opções seguras durante a gravidez os corticosteroides, a azatioprina e os inibidores da calcineurina, usados em doses terapêuticas, não estando associados a aumento de incidência de defeitos congênitos (16).

Com base na experiência em transplantes de órgão sólido, nomeadamente transplante renal, foi possível estabelecer regimes de imunossupressão para os ensaios de UTx.

Na grande maioria, os regimes de imunossupressão são constituídos por uma terapêutica de indução com **timoglobulina**. Já a terapêutica de manutenção é feita em regime triplo, com um inibidor da calcineurina, frequentemente o **tacrolimus**, o **Micofenolato Mofetil** (MMF), que será substituído 3 meses antes da transferência do embrião ocorrer pela **azatioprina**, e **corticosteroides** como a prednisolona (10).

Há estudos, como é exemplo o ensaio sueco (2), que defendem que o MMF poderá ser suspenso para evitar teratogenia, ficando a paciente sujeita a um regime de imunossupressão com apenas tacrolimus e corticosteroides, sendo adicionada a azatioprina apenas se existirem episódios de rejeição severa.

Os ensaios clínicos realizados no Brasil e em Dallas, nos Estados Unidos da América (EUA), descreveram a utilização de timoglobulina e corticosteroides como esquema de indução de imunossupressão, usando tacrolimus e azatioprina para esquema de manutenção, sem recorrer ao MMF numa tentativa de antecipar a transferência do embrião e diminuir o tempo a que a paciente é exposta a estes fármacos. Não foram registadas alterações nos números de episódios de rejeição quando feita a comparação com os resultados do estudo sueco (16).

Por sua vez, o ensaio sueco mais recente que descreve a introdução da cirurgia robótica na UTx, traz algumas novidades no que diz respeito à imunossupressão. O esquema de indução é iniciado com metilprednisolona endovenosa e basiliximabe, que vem substituir a timoglobulina, visto que apresenta menor risco de desenvolver doenças linfoproliferativas no futuro. É utilizada prednisolona oral no segundo dia após UTx, sendo de seguida diminuída a dose gradualmente até à sua remoção, no sexto dia após intervenção. A imunossupressão de manutenção consiste na administração bidiária de tacrolimus a partir do dia da cirurgia e durante o primeiro mês, passando para uma toma diária a partir do segundo mês pós UTx. O esquema de manutenção adicional é realizado com recurso a azatioprina, que não é teratogénica como o MMF (17).

A concentração do tacrolimus durante o 1º trimestre de gravidez tende a diminuir, podendo haver necessidade de aumentar a dose até 40% da realizada antes da gravidez-10 mg/dia (3). Os níveis deste fármaco deverão ser avaliados em intervalos regulares (15) durante toda a gravidez e mantidos em concentrações entre 2,3-9,2 ng/mL (18), podendo haver necessidade de ajustes.

Adicionalmente, deverá ser realizado controlo meticuloso da função renal, com avaliações seriadas da creatinina da gestante.

Portanto, o esquema de manutenção da imunossupressão usado durante a gravidez é tacrolimus em monoterapia ou associado a azatioprina e/ou prednisolona.

A associação tacrolimus + azatioprina, apesar de não estar associada a um aumento de risco de anomalias congénitas, parece estar relacionada com um aumento de risco de parto pré-termo (PPT) e de baixo peso ao nascimento. Contudo este aumento de risco é similar em todas as doentes transplantadas, independentemente do imunossupressor em curso, parecendo apresentar maior relação com as condições maternas do que com a imunossupressão (9).

Relativamente ao tacrolimus, apesar deste ser excretado no leite materno, a ingestão pelo bebé será inferior a 1% da dosagem administrada à mãe, tendo sido demonstrado que a amamentação não contribui para o aumento das concentrações séricas deste imunossupressor na descendência, sendo por isso considerado um fármaco seguro (19).

6.4 Controlo de rejeição do enxerto

Os episódios de rejeição aguda podem manifestar-se com clínica específica, mas também poderão ocorrer de forma assintomática, antes ou durante a gravidez. São caracterizados por infiltrados de células T CD3+ predominantes, que vão originar lesões inespecíficas que parecem aumentar a resposta aloimune e/ou inflamatória que, por sua vez, poderá levar ao comprometimento da recetividade do endométrio e da ocorrência de ciclos menstruais (10).

Deste modo, as biópsias cervicais são realizadas para avaliação do controlo de rejeição do enxerto. Todavia, é importante realçar que biópsias da zona de transformação (ZT) cervical não são adequadas para avaliar rejeição do enxerto, isto porque a inflamação aí localizada não é considerada específica de resposta aloimune (20).

As experiências de UTx realizadas em ratos e primatas permitiram, através de análises histopatológicas, definir um sistema de classificação para a rejeição aguda de útero transplantado (2):

- **Alteração *borderline*:** inflamação de significado indeterminado- pequenos focos de inflamação dispersos entre o estroma e o epitélio cervical;
- **Rejeição ligeira- grau 1:** pequena inflamação difusa e presença de linfócitos;

- **Rejeição moderada- grau 2:** inflamação claramente presente e marcada apoptose celular;
- **Rejeição severa- grau 3:** infiltrado inflamatório com presença de neutrófilos e eosinófilos, sendo claramente visíveis erosões epiteliais.

O ensaio sueco defende a realização de biópsias cervicais na primeira, segunda e quarta semana após a UTx, e depois disso mensalmente (18), sendo realizada também às 19 e 30 semanas de gestação (17).

Já o ensaio americano descreve a realização destas biópsias a cada 2 semanas, até que seja confirmada a gravidez, e posteriormente repetir o procedimento em todos os trimestres da gestação (16, 21).

Por sua vez, o ensaio realizado em São Paulo, no Brasil, considera pertinente a realização de biópsia cervical uma semana após UTx, repetindo o procedimento semanalmente durante o 1º mês. No 2º mês, a biópsia é realizada a cada 2 semanas e, após isso, mensalmente até às 20 semanas de gestação. Posteriormente, é retomada a sua realização às 30 semanas de gestação, sendo repetida também às 34 (13).

Um ensaio clínico realizado na República Checa em 2020, defende a realização destas biópsias de 2 em 2 meses, sendo que, após níveis séricos estáveis de imunossupressão, o intervalo entre elas poderá aumentar para de 4 em 4 meses. É também sugerida a observação ao espéculo do colo do útero mensalmente, ou de 2 em 2 meses, numa tentativa de detecção precoce de sinais de rejeição severa do órgão transplantado, que se manifesta frequentemente com eritema da mucosa ectocervical (22).

Recentemente, foi publicado um estudo onde estava descrita a avaliação histopatológica dos enxertos após histerectomia eletiva, que permitiu concluir que a inflamação a nível do cérvix é representativa da inflamação no miométrio. Isto vem comprovar a sustentabilidade das biópsias cervicais para monitorização das rejeições de enxerto (20).

O tratamento destas rejeições será decidido tendo por base o resultado histopatológico da biópsia (9):

- **Alteração *borderline*:** em vez de ser instituído tratamento de rejeição, são realizadas biópsias cervicais em intervalos de tempo mais curtos, com aumento na dosagem de imunossupressão basal.
- **Grau 1 e 2:** 3 dias de metilprednisolona intravenosa, mantendo regime imunossupressão.
- **Grau 3:** adicionar timoglobulina ao esquema de imunossupressão.

Grande parte dos episódios de rejeição documentados são episódios de rejeição ligeira ou moderada, sendo facilmente tratados com adição temporária de corticosteroides ou aumento das doses de imunossupressores em esquema.

Na maioria dos ensaios foi usada metilprednisolona intravenosa 500 mg, durante 3 dias, seguido de prednisolona oral 20 mg diários, com redução gradual durante 5 semanas. Se as biópsias de controlo, continuarem a mostrar sinais de inflamação, é aumentada a dose do tacrolimus (30%) mantendo 5 mg diários de prednisolona, correspondente à dose da última semana de titulação negativa do esquema de corticoterapia (18).

Ocasionalmente, surgem casos de rejeição severa, que são tratados de forma eficaz com recurso a imunoterapia agressiva, incluindo timoglobulina (23).

6.5 Transferência do blastocisto

É fundamental avaliar a função do enxerto antes de ser transferido o blastocisto. Isto é feito no pós-operatório imediato, avaliando o fluxo sanguíneo nas artérias uterinas através de Eco Doppler. No entanto, só após a ocorrência da primeira menstruação é que será assegurada a função do órgão transplantado. Isto indica que o útero está a responder adequadamente à estimulação hormonal e que a preparação para a transferência do embrião poderá ter início (16).

Anteriormente, as recomendações para que mulheres submetidas a transplante renal pudessem iniciar conceção, aconselhavam um intervalo de 2 anos entre estes procedimentos.

A longa espera para a ocorrência de transplantação e os avanços nas terapêuticas imunossupressoras, levaram a que fosse possível, em 2005, a Sociedade Americana da Transplantação passar a recomendar 1 ano de intervalo entre o período de transplantação e conceção, tendo por base o risco de rejeição aguda de órgão, terapêuticas fetotóxicas e adequação da função do enxerto (16).

No ensaio clínico sueco, onde foi documentado o nascimento do primeiro bebé após UTx, foram seguidas estas recomendações tendo ocorrido transferência de um único embrião após um ano da transplantação, resultando em gravidez.

Esta transferência ocorreu após ajuste da imunossupressão, abandonando o uso de fármacos teratogénicos como o MMF, sendo este substituído por azatioprina, considerada um fármaco seguro (24).

É importante ter a noção que a transferência de vários embriões iria aumentar a probabilidade de ocorrência de gravidez múltipla, aumentando desnecessariamente o

risco associado à mesma (3), com probabilidade ocorrência de parto pré-termo, aborto, pré-eclâmpsia e diabetes gestacional.

Como sabemos, há inúmeras diferenças entre o transplante renal e a UTx: o transplante renal tem como objetivo preservar a longo prazo o enxerto, ao contrário da UTx onde o objetivo consiste em reduzir o tempo que decorre entre o transplante e a histerectomia, numa tentativa de diminuir os riscos e efeitos adversos da imunossupressão. Este enxerto deverá ser temporário, permitindo até 2 gestações, num máximo de 5 anos. Outro aspeto que diferencia estes transplantes, é que na UTx as pacientes são por norma jovens (20-40 anos) e saudáveis (16).

Por estes motivos, no protocolo usado nos EUA, o tempo entre a transplantação e a transferência do embrião foi reduzido para 6 meses, numa tentativa de encurtar o tempo de exposição à imunossupressão, diminuindo potenciais efeitos adversos, custos e tempos de espera (21).

O mesmo aconteceu em São Paulo, no Brasil, onde foi documentada a primeira gravidez após UTx com dador morto, tendo a transferência do embrião ocorrido após 7 meses da transplantação, sem que fosse documentado qualquer evento adverso (13).

O endométrio é preparado para a implantação com administração de estradiol, sendo posteriormente realizado um controlo por ecografia transvaginal, após 4, 8 e 11 dias (25).

A transferência deverá ocorrer na fase luteínica inicial do ciclo menstrual- 3 dias após hormona luteinizante (LH) positiva (24), quando o endométrio apresentar uma espessura de cerca de 6 - 7 mm (16, 24), sem folículos dominantes ou sinais de ovulação, com níveis de progesterona de cerca de 5 micromole/L.

No ensaio sueco, para além de 75 mg diários de AAS, a candidata iniciou ácido fólico 250 microgramas diários desde as 2 semanas anteriores à transferência do blastocisto. Adicionalmente, progesterona intravaginal 100 mg em 3 aplicações diárias durante 9 semanas após esta transferência ocorrer.

Numa tentativa de melhorar os resultados associados à transferência de blastocisto, há ensaios onde foi implementado o uso do Teste de Arranjo de Recetividade Endometrial- *endometrial receptivity array* (ERA), que visa identificar o momento ideal para ocorrência de nidação, fornecendo assim uma janela de implantação (22).

O estudo realizado em Dallas, no ano de 2019, vem propor que esta transferência seja realizada 3 meses após UTx, se os critérios descritos na Tabela 1 forem cumpridos (16):

Tabela 1. Fatores a ter em consideração para transferência de blastocisto

FATOR	CRITÉRIO	PRAZO ESTIMADO (SEMANAS)
RECUPERAÇÃO FUNCIONAL	Sem analgesia e sem necessidade de auxílio para AVD's *	8-12
EVIDÊNCIA DE FUNÇÃO DO ENXERTO	Presença de fluxo sanguíneo adequado no enxerto, evidência de menstruação, cicatrização eficaz das anastomoses vasculares	3-14
IMUNOSSUPRESSÃO: RISCO FETAL	Esquema de imunossupressão em curso sem fármacos fetotóxicos	12
INFEÇÕES: RISCO FETAL	Esquema de profilaxia para CMV** completo	12

*AVD- Atividades de vida diária; **CMV- Citomegalovírus.

Adaptado do artigo "Rethinking the time interval to embryo transfer after uterus transplantation-DUETS- Dallas Uterus Transplant Study" (16)

6.6 Follow up gravidez

Após realização de UTx e feito o diagnóstico de gravidez, deve ter início o *follow up* da mesma. Este deve ser realizado de acordo com o protocolo vigente no país em questão para seguimento de gravidez de alto risco, ressaltando algumas diferenças.

As consultas deverão ocorrer a cada 2 a 3 semanas, de forma regular com especialistas em gravidez de alto risco e transplantação (3).

Para além do esquema de imunossupressão instituído e do protocolo de controlo de rejeição aguda de enxerto- com realização de observação ao espéculo do colo uterino e de biópsias cervicais em todos os trimestres-, as ecografias com doppler associado deverão realizar controlo de crescimento fetal e avaliação dos parâmetros de perfusão uterina, como índice de pulsatilidade das artérias uterinas, umbilical, cerebral média e ducto venoso, a cada 2 semanas (22). Estes exames ecográficos deverão vigiar parâmetros fetais como o diâmetro biparietal, diâmetro abdominal, comprimento do fémur, peso estimado fetal e também o comprimento do colo uterino (17).

O doseamento das concentrações dos imunossupressores, como o tacrolimus, deve ser realizado a cada 2 semanas juntamente com exames ecográficos acima mencionados, isto porque o crescimento fetal poderá ser afetado por estes fármacos (16).

Poderá haver necessidade de ajustes na terapêutica imunossupressora em caso de diminuição das concentrações, mantendo as mesmas dentro dos valores do intervalo de referência anteriormente mencionado, numa tentativa de impedir aumento do risco de rejeição do órgão transplantado e de restrição do crescimento fetal.

Deve também ser realizado o controlo meticuloso do peso da grávida e da sua pressão arterial, bem como exames analíticos com níveis de creatinina, glicémia, hemograma com leucograma, e sumária da urina para excluir possível proteinúria (17).

O aumento dos níveis de creatinina pode estar correlacionado com as concentrações de fármacos imunossupressores como o tacrolimus, que poderão ser causa de nefrotoxicidade. Estas alterações, se consideráveis, poderão justificar realização de ecografia reno vesical (18) ou cintigrafia renal.

A ocorrência de anemia e leucopenia poderá também estar relacionada com efeitos adversos da imunossupressão (3).

É necessário um controlo apertado no que diz respeito a infeções, devido à elevada frequência em transplante de órgão sólido e às consequências que podem originar, tanto para a grávida como para o feto (10).

É particularmente importante a monitorização durante a gravidez de infeção por CMV, que pode ser causa de atraso cognitivo e surdez neurosensorial fetal.

As complicações pré-natais mais frequentes são a ocorrência de distúrbios hipertensivos como pré-eclâmpsia, colestase gravídica, placenta *accreta*, rotura prematura de membranas (RPM) e pielonefrite. Estas complicações podem levar à ocorrência de parto pré-termo e restrição do crescimento fetal.

De todas as complicações mencionadas, é importante realçar a pré-eclâmpsia pela quantidade significativa de casos relatados após UTx. Trata-se de um distúrbio hipertensivo da gravidez, mediado através de uma disfunção endotelial, associado a riscos maternos, fetais e neonatais (11). A sua ocorrência poderá ser explicada pela imunossupressão a que a paciente é submetida, pela idade avançada do dador do órgão transplantado ou pelas técnicas de reprodução medicamente assistida-FIV- todos estes fatores associados a aumento de risco de pré-eclâmpsia (26).

Foi levantada a hipótese da baixa elasticidade presente nas artérias uterinas pós-menopáusicas estar associada ao surgimento de pré-eclâmpsia, embora não existam estudos que a sustentem (26).

É importante mencionar que muitas pacientes submetidas a UTx estão diagnosticadas com Síndrome Rokitansky, também chamada Síndrome Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser, sendo esta a principal causa de ausência congênita de útero.

A Síndrome Rokitansky tipo II é caracterizada pela ausência congênita do útero e vagina, associada a agenesia renal unilateral. Há uma relação próxima entre o desenvolvimento embrionário urinário e dos órgãos reprodutivos- daí, anomalias urológicas estarem presentes em 20-30% de mulheres com anomalias uterinas. A agenesia renal unilateral é o defeito mais comum (26).

Um estudo realizado na Finlândia, com mais de 200 mulheres com anormalidades uterinas, reportou um aumento de 2,3 vezes de risco de hipertensão arterial (HTA) gestacional e pré-eclâmpsia em pacientes com agenesia renal unilateral, quando comparado com mulheres com malformações uterinas similares, mas com ambos os rins (26).

Sabemos que a presença de um único rim é fator de risco para pré-eclâmpsia em dadores renais, sendo mais provável o surgimento de HTA gestacional (26).

Por estes motivos a agenesia renal unilateral, associada às anormalidades müllerianas, parece ser o fator de risco com mais importância para a ocorrência de pré-eclâmpsia. Fatores de risco modificáveis, como a idade do dador do enxerto, poderão reduzir esta incidência (11).

A profilaxia anti trombótica com AAS em baixa dose pode contribuir também para a diminuição do risco de ocorrência de pré-eclâmpsia.

O risco de ocorrência de colestase gravídica, documentada em alguns casos, parece estar aumentado quando comparado com a incidência em grávidas não submetidas a UTx. Sabe-se que a ciclosporina foi indicada como causa de colestase após transplante renal, não havendo associação demonstrada com o tacrolimus (9).

A placentação anormal, como é exemplo a placenta *accreta*, tem sido apontada como um fator de risco para ocorrência de parto pré-termo. Foi documentado um caso no primeiro nascimento após UTx com DD nos EUA, que justificou ocorrência da cesariana seguida de histerectomia às 34 semanas (25).

É sabido que há maior probabilidade de ocorrência de placentação anormal em gravidez concebida por técnicas de reprodução medicamente assistida ou em casos de instrumentação uterina. Apesar disto, ainda não é seguro afirmar que a UTx representa um fator de risco independente para ocorrência de placenta *accreta* (19).

6.7 Programação do parto

De acordo com o protocolo sueco, o parto deverá ocorrer por cesariana entre as 35 e as 36 semanas de gestação (13), isto pelas incertezas que existem relativamente à capacidade de suporte estrutural e vascular do enxerto durante o trabalho de parto.

Por vezes, com o surgimento de complicações anteriormente mencionadas, como é exemplo a pré-eclâmpsia, a colestase, a RPM ou alterações no bem-estar materno ou fetal, pode haver necessidade de antecipar a ocorrência do parto. Estes partos pré-termo são sempre considerados numa relação de risco benefício, quer fetal quer materno.

A maioria dos partos relatados decorreu sem complicações, com o nascimento de bebés saudáveis, prematuros ou perto da idade de termo, sem evidência de anomalias congénitas e com crescimento adequado para a idade gestacional (12). O Índice de Apgar aos 10 minutos era superior a 7 em todos os casos (9).

Apesar disso, resultados recentes indicam risco aumentado de Síndrome de Dificuldade Respiratória (SDR) no RN, 9 casos em 24 nascimentos, sendo esta uma indicação clara de que, se possível, o parto deverá ser planeado para as 37 semanas, sendo já um parto de termo (23).

Em relação ao potencial impacto do tacrolimus no feto, é descrito, em alguns estudos, um pequeno risco de hipercaliémia neonatal e de insuficiência renal, que deverá ser averiguado, através de avaliação analítica, e imediatamente revertido (19).

Embora ainda não estejam reportados *outcomes* a longo prazo de crianças nascidas após UTx, foi relatada a ocorrência de apenas uma malformação congénita menor: um RN do sexo feminino, com uma deslocação anterior e caudal da uretra, tendo sido realizado reimplante uretral aos 11 meses (23).

6.8 Pós-parto

A remoção do órgão transplantado deve ser programada para um intervalo de tempo que não deverá exceder 5 anos, ou, em alternativa, após um máximo de 2 gestações (10), cessando aí o esquema imunossupressão em curso, numa tentativa de diminuir ocorrência de efeitos secundários. Caso este esquema envolva corticosteroides, deverá ser realizada a titulação negativa dos mesmos.

A segunda gravidez poderá ser considerada, por desejo da candidata, mas apenas se não for experienciada qualquer tipo de complicação, devendo evitar a nova transferência de embrião nos primeiros 6 meses após a cesariana (16). Isto para que sejam minimizados riscos de mortalidade e morbidade materna associados. A histerectomia é posteriormente planeada para 6 meses após o segundo parto (5).

Poderá haver indicação para a remoção do enxerto ocorrer logo após o parto, na mesma intervenção (21), por rejeição, por complicações cirúrgicas durante a cesariana ou devido a efeitos adversos da imunossupressão. Apesar disso, no ensaio sueco só foi relatada a realização histerectomia 6 meses após o parto, por não existir indicação para histerectomia imediatamente após a cesariana (16). É fundamental alertar a paciente neste sentido.

Relativamente às alterações da função renal que surgem durante o transplante e durante a gravidez, é expectável que se resolvam no pós-parto e posteriormente à remoção do enxerto. Mesmo assim, estas devem ser monitorizadas a longo termo (8).

Posto isto, será importante realizar o controlo da pressão arterial e valores de creatinina da puérpera antes da alta hospitalar, sendo a mesma seguida posteriormente em consulta externa regular (3).

Deve também ser realizado um *follow up* apertado das crianças nascidas após UTx, incluindo os respetivos estados imunitários (23).

7 CONCLUSÃO

O útero apresenta, de facto, uma resiliência notória. Mesmo após ser sujeito a períodos de isquemia e reperfusão, é capaz de manter a sua função reprodutiva (25). O órgão que permitiu a gestação e o nascimento de uma candidata a UTx, poderá ser o mesmo que lhe permite vivenciar toda a experiência da maternidade.

Todavia, este transplante inovador está associado a um risco significativo de morbidade, sendo indispensáveis 3 a 4 cirurgias que incluem a UTx, a(s) cesarina(s) e a histerectomia, sem ignorar o risco associado à imunossupressão.

É, portanto, fundamental que as candidatas se encontrem totalmente esclarecidas e motivadas, informadas sobre os potenciais riscos, com uma boa rede de suporte e com acesso a apoio psicológico adequado.

Vimos que o maior problema inerente a este transplante inovador é a probabilidade de rejeição de órgão e a obrigatoriedade de imunossupressão até que seja realizada a remoção do enxerto.

No que diz respeito ao esquema de imunossupressão em curso durante a gravidez, este deve basear-se em tacrolimus em monoterapia ou associado a azatioprina e/ou prednisolona (9), fármacos esses sem efeitos teratogénicos. Em alguns casos, a azatioprina é adicionada ao esquema apenas se documentado episódio de rejeição aguda de enxerto (12).

Um desafio para o futuro próximo, com base no aumento do conhecimento em imunologia da transplantação, será talvez a tentativa de reduzir estes esquemas de imunossupressão para doses mínimas ou até mesmo tornar dispensável o seu uso (4).

Com os recentes desenvolvimentos no conceito de engenharia dos tecidos, poderá ser equacionada a sua aplicabilidade neste transplante. Com recurso a *stem cells* para criação de útero a transplantar, poderá ser possível, ainda que remotamente falando, proceder à sua implantação sem recurso à imunossupressão (2, 4).

Será também pertinente perceber quais as consequências a longo prazo da imunossupressão para a mãe e para a descendência, podendo existir um aumento do risco de doenças autoimunes e inflamatórias crónicas (10).

Relativamente ao tempo que decorre entre UTx e a transferência do embrião, esta decisão deverá ser tomada tendo em consideração critérios centrados na paciente, como a recuperação pós-operatória, a função do enxerto estável, o regime de imunossupressão, a suscetibilidade a doença infecciosa e a minimização do tempo que decorre entre UTx e a histerectomia (16).

A gravidez deve ser vigiada de acordo com protocolo de gravidez de alto risco, com profissionais de saúde especializados e com visitas a cada 2 ou 3 semanas. Aí,

deverão ser realizados exames ecográficos com fluxometria *doppler* para monitorizar o crescimento fetal e avaliar os parâmetros de perfusão uterina. É também importante realizar exames analíticos para doseamento de concentrações dos imunossupressores em curso e para avaliação dos níveis de creatinina com a mesma periodicidade. Para além disso, é fundamental o controlo, de forma meticulosa, do peso e pressão arterial da grávida e monitorização de possíveis infeções, principalmente CMV e HPV.

Quanto a complicações durante a gravidez, a mais comum é a ocorrência de pré-eclâmpsia, para a qual é realizada profilaxia com AAS em baixa dose.

O parto deverá ser programado por cesariana para as 35-37 semanas, podendo haver necessidade de antecipar o mesmo devido ao aparecimento de complicações ou alterações do bem-estar fetal.

Apesar de se poder considerar um máximo de 2 gestações antes da realização de histerectomia, há ainda algumas incertezas relativamente ao intervalo de tempo ótimo entre as mesmas (8).

Dados concretos, sobre as taxas de sucesso de gravidez e de nascimento por UTx, serão brevemente apresentados no primeiro ensaio sueco com estudo cohort de 9 tentativas e 7 UTx de sucesso, com recurso a LD, onde todas as pacientes já foram submetidas a histerectomia (23).

8 ANEXOS

Anexo I: The Montreal Criteria for Ethical Feasibility of Uterine Transplantation (adaptado do artigo "The Montreal Criteria for the Ethical Feasibility of Uterine Transplantation" (27))

Demonstrada a viabilidade da gestação após UTx e provado que se trata de uma intervenção medicamente segura para a mãe e para o feto, uma mulher pode ser considerada candidata a UTx se, e só se, forem cumpridos os seguintes critérios:

A candidata:	<ul style="list-style-type: none">• é do sexo feminino e encontra-se em idade reprodutiva, sem contraindicações para realização de transplante;• tem documentada AUI congénita ou adquirida, com insucesso registado quando instituídas as terapêuticas <i>gold standard</i> e conservadoras;• tem contraindicações pessoais ou legais para recorrência a adoção ou gestação de substituição OU vê na UTx a única forma de experienciar a gestação, com conhecimento das limitações associadas a este procedimento;• não tomou a decisão de realizar UTx de forma irracional, tendo sido realizada avaliação psicológica;• não exhibe franca inadequação para a maternidade;• é responsável o suficiente para consentir, devidamente informada para tomar uma decisão e para não agir sob coação.
A dadora:	<ul style="list-style-type: none">• é do sexo feminino e não apresenta contraindicações para doação de órgão;• atestou repetidamente a sua decisão OU deixou em declaração devidamente assinada decisão de doação de órgão <i>post-mortem</i>;• sem história de lesão ou doença uterina prévia;• é responsável o suficiente para consentir, devidamente informada para tomar uma decisão e para não agir sob coação.
A equipa de profissionais de saúde:	<ul style="list-style-type: none">• incluída numa instituição que cumpre o 3º critério de Moore (critérios para análise ética de inovação cirúrgica), que traduz estabilidade institucional;• providenciou consentimento informado a ambas as partes envolvidas, realçando riscos, potenciais sequelas e probabilidade de sucesso e de insucesso;• não apresenta conflito de interesses de forma independente ou com qualquer uma das partes envolvidas;• tem o dever de preservar anonimato da dadora e/ou da candidata se estas não renunciarem, de forma explícita, este direito.

9 REFERÊNCIAS

1. Tzakis AG. The first live birth subsequent to uterus transplantation. *Transplantation*. 2015;99(1):8-9.
2. Brännström M. Womb transplants with live births: an update and the future. *Expert opinion on biological therapy*. 2017;17(9):1105-12.
3. Brännström M, Johannesson L, Bokström H, Kvarnström N, Mölne J, Dahm-Kähler P, et al. Livebirth after uterus transplantation. *Lancet (London, England)*. 2015;385(9968):607-16.
4. Ozkan O, Dogan NU, Ozkan O, Mendilcioglu I, Dogan S, Aydinuraz B, et al. Uterus transplantation: From animal models through the first heart beating pregnancy to the first human live birth. *Women's health (London, England)*. 2016;12(4):442-9.
5. Jones BP, Saso S, Yazbek J, Smith JR. Uterine transplantation: past, present and future. *Bjog*. 2016;123(9):1434-8.
6. Brännström M. The Swedish uterus transplantation project: the story behind the Swedish uterus transplantation project. *Acta obstetricia et gynecologica Scandinavica*. 2015;94(7):675-9.
7. Silva AF, Carvalho LF. A meta-analysis on uterine transplantation: Redefining the limits of reproductive surgery. *Revista da Associacao Medica Brasileira (1992)*. 2016;62(5):474-7.
8. Flyckt R, Farrell R, Falcone T, Tullius SG, Brännström M, Dahm-Kähler P, et al. Meeting Report: Second World Congress of the International Society of Uterus Transplantation, Cleveland. *Transplantation*. 2020;104(7):1312-5.
9. Jones BP, Saso S, Bracewell-Milnes T, Thum MY, Nicopoullos J, Diaz-Garcia C, et al. Human uterine transplantation: a review of outcomes from the first 45 cases. *Bjog*. 2019;126(11):1310-9.
10. Iske J, Elkhal A, Tullius SG. The Fetal-Maternal Immune Interface in Uterus Transplantation. *Trends in immunology*. 2020;41(3):213-24.
11. Balayla J, Dahdouh EM, Lefkowitz A. Livebirth after uterus transplantation. *Lancet (London, England)*. 2015;385(9985):2351-2.
12. Chmel R, Pastor Z, Matecha J, Janousek L, Novackova M, Froněk J. Uterine transplantation in an era of successful childbirths from living and deceased donor uteri: Current challenges. *Biomedical papers of the Medical Faculty of the University Palacky, Olomouc, Czechoslovakia*. 2020;164(1):115-20.
13. Ejzenberg D, Andraus W, Baratelli Carelli Mendes LR, Ducatti L, Song A, Tanigawa R, et al. Livebirth after uterus transplantation from a deceased donor in a recipient with uterine infertility. *Lancet (London, England)*. 2019;392(10165):2697-704.

14. Maurer MM, Sauer IM, Pratschke J, Tullius SG. First Healthy Baby After Deceased Donor Uterus Transplantation: Birth to a New Era? *Transplantation*. 2019;103(4):652-3.
15. Chmel R, Pastor Z, Novackova M, Matecha J, Cekal M, Fronek J. Clinical pregnancy after deceased donor uterus transplantation: Lessons learned and future perspectives. *The journal of obstetrics and gynaecology research*. 2019;45(8):1458-65.
16. Johannesson L, Wall A, Putman JM, Zhang L, Testa G, Diaz-Garcia C. Rethinking the time interval to embryo transfer after uterus transplantation - DUETS (Dallas UtErus Transplant Study). *Bjog*. 2019;126(11):1305-9.
17. Brännström M, Dahm-Kähler P, Kvarnström N, Akouri R, Rova K, Olausson M, et al. Live birth after robotic-assisted live donor uterus transplantation. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*. 2020;99(9):1222-9.
18. Brännström M, Bokström H, Dahm-Kähler P, Diaz-Garcia C, Ekberg J, Enskog A, et al. One uterus bridging three generations: first live birth after mother-to-daughter uterus transplantation. *Fertility and sterility*. 2016;106(2):261-6.
19. Jones BP, Saso S, Yazbek J, Thum MY, Quiroga I, Ghaem-Maghani S, et al. Uterine Transplantation: Scientific Impact Paper No. 65 April 2021. *BJOG*. 2021;128(10):e51-e66.
20. Broecker V, Brännström M, Ekberg J, Dahm-Kähler P, Mölne J. Uterus transplantation: Histological findings in explants at elective hysterectomy. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*. 2021;21(2):798-808.
21. Testa G, McKenna GJ, Gunby RT, Jr., Anthony T, Koon EC, Warren AM, et al. First live birth after uterus transplantation in the United States. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*. 2018;18(5):1270-4.
22. Chmel R, Cekal M, Pastor Z, Chmel R, Jr., Paulasova P, Havlovicova M, et al. Assisted Reproductive Techniques and Pregnancy Results in Women with Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser Syndrome Undergoing Uterus Transplantation: the Czech Experience. *Journal of pediatric and adolescent gynecology*. 2020;33(4):410-4.
23. Brannstrom M, Belfort MA, Ayoubi JM. Uterus transplantation worldwide: clinical activities and outcomes. *Curr Opin Organ Transplant*. 2021;26(6):616-26.
24. de Ziegler D, Pirtea P, Carbonnel M, Poulain M, Ayoubi JM. Assisted reproductive technology strategies in uterus transplantation. *Fertility and sterility*. 2019;112(1):19-23.
25. Flyckt R, Falcone T, Quintini C, Perni U, Eghtesad B, Richards EG, et al. First birth from a deceased donor uterus in the United States: from severe graft rejection to successful cesarean delivery. *Am J Obstet Gynecol*. 2020;223(2):143-51.

26. Brännström M, Diaz-Garcia C, Johannesson L, Dahm-Kähler P, Bokström H. Livebirth after uterus transplantation - Authors' reply. *Lancet* (London, England). 2015;385(9985):2352-3.
27. Lefkowitz A, Edwards M, Balayla J. The Montreal Criteria for the Ethical Feasibility of Uterine Transplantation. *Transplant international : official journal of the European Society for Organ Transplantation*. 2012;25(4):439-47.

