

**Lista de abreviaturas**

**AE** – Aborto Espontâneo

**AZA** – Azatioprina

**BUN** – Blood Ureia Nitrogen

**CIN 3** – Displasia cervical grave

**CMV** – Citomegalovirus

**CSA** – Ciclosporina

**DG** – Diabetes gestacional

**DRC** – Doença renal crónica

**EPO** – Eritropoietina

**HBV** – Vírus da hepatite B

**HTA** – Hipertensão arterial

**IG** – Idade gestacional

**IMG** – Interrupção médica da gravidez

**ITU** – Infecção do tracto urinário

**KDIGO** – Kidney Disease Improving Global outcomes

**OMS** – Organização Mundial de Saúde

**PNA** – Pielonefrite aguda

**Pred** – Prednisolona

**RCIU** – Restrição do crescimento intra-uterino

**RN** – Recém-nascido

**SCr** – Creatinina Sérica

**SPSS** – Statistical Package for the Social Science

**Resumo**

**Enquadramento:** A gravidez é rara em mulheres com Doença Renal Crónica, sobretudo em estadio avançado, em virtude de várias condicionantes como a disfunção ovárica, hemorragias vaginais anovulatórias e amenorreia. Contudo, após transplante renal é possível alimentar o sonho de constituir família, mas é preciso considerar os riscos aumentados para o enxerto e a maior susceptibilidade para complicações da gravidez.

**Objectivo:** Avaliar os riscos e identificar as variáveis que influenciam o sucesso da gravidez em mulheres após transplante renal.

**Métodos:** Estudo retrospectivo, descritivo e analítico realizado com uma amostra constituída por 37 casos ocorridos entre 1989 e 2010 numa maternidade da zona centro de Portugal.

**Resultados:** A idade média das mulheres foi de 27.3 ( $\pm 5.17$  dp) anos, oscilando entre os 18 e os 37. Em 32.43% dos casos a causa da insuficiência renal era desconhecida e em 21.62% foi motivada por doença renal poliquística do adulto. Dos casos em que o tempo entre o transplante e a concepção foi inferior a um ano, 66.67% resultaram em episódios de rejeição do enxerto. A média da creatinina sérica pré-gestação foi de 1.27 ( $\pm 1.19$  dp) mg/dL mas registaram-se 5 casos com valores superiores a 1.5mg/dL e, destes, 20.0% resultaram em interrupção médica da gravidez e 60.0% em rejeição do enxerto. Cerca de 35% das mulheres necessitaram de ajustes na terapêutica imunossupressora baseada em Ciclosporina, Azatioprina e Prednisolona. Registámos, pelo menos, uma infecção urinária em 16.22% dos casos e 21.62% desenvolveram hipertensão arterial. Procedeu-se a interrupção médica da gravidez em 5.40% dos casos, 10.81% sofreram aborto espontâneo e 5.40% resultaram em nados mortos. A prematuridade complicou 77.42% dos casos e em 64.52% os partos foram por cesariana.

Verificámos que 56.25% dos recém-nascidos eram baixo peso e 40.63% necessitaram de cuidados intensivos neonatais. A creatinina sérica pré-gestação revelou-se o parâmetro que mais influencia o estado final do enxerto, sendo que a valores iniciais mais elevados se associam mais casos de rejeição.

**Conclusão:** A análise retrospectiva de casos de gravidez em mulheres com transplante renal permite verificar que, quando acompanhada por equipa multidisciplinar, a gestação bem-sucedida é possível após o transplante, mas as complicações maternas e perinatais, bem como a possibilidade de rejeição do enxerto, não podem ser ignoradas. Projectar a gravidez para um período pós-transplante superior a dois anos, assegurar a estabilidade da função renal com valores de creatinina sérica pré-gestação inferiores a 1.5 mg/dL e proteinúria inferior a 1g/dia e controlar a tensão arterial é fundamental para a minimização dos riscos e consequente protecção da grávida, do feto e do enxerto renal.

**Palavras-chave:** Insuficiência Renal Crónica, Transplante Renal e Gravidez

**Abstract**

**Background:** Pregnancy is rare in women with Chronic Kidney Disease, especially in advanced stages, due to ovarian dysfunction, anovulatory vaginal bleeding and amenorrhea. After renal transplantation is possible to keep dreaming about family but the increased risk of graft loss and the higher susceptibility of pregnancy to complications must be considered.

**Objective:** To assess the risks and identify the variables influencing the success of pregnancy in women after renal transplantation.

**Methods:** A retrospective, descriptive and analytical study done with a sample of 37 cases that occurred between 1989 and 2010 in a Portuguese maternity.

**Results:** The average age of women was 27.3 ( $\pm$  5.17 sd) years, ranging between 18 and 37. For 32.43% the cause of renal insufficiency was unknown and for 21.62% was motivated by adult polycystic kidney disease. 66.67% of the cases with less than a year between the transplantation and conception resulted in graft rejection. The pre-pregnancy mean serum creatinine was 1.27 ( $\pm$ 1.19 sd) mg/dL but 5 cases with levels higher than 1.5mg/dL were identified: 20.0% resulted in medical termination of pregnancy and 60.0% in graft rejection. About 35% of women needed adjustments on the immunosuppressive therapy based on cyclosporine, azathioprine and prednisolone. There was at least one urinary tract infection in 16.22% of the cases and 21.62% developed hypertension. Medical termination of pregnancy was performed in 5.40%, 10.81% had spontaneous abortions and 5.40% resulted in stillbirths. Prematurity complicated 77.42% of the cases and 64.52% of deliveries were performed by cesarean section. 56.25% of the newborns were low birth weight and 40.63% required neonatal intensive care. The pre-pregnancy serum creatinine level proved to be the most

influencing parameter to the final stage of the graft and higher initial levels lead to more graft rejections.

**Conclusion:** The retrospective analysis of pregnancies in women with renal transplantation showed that, when accompanied from the beginning by a multidisciplinary team, success is possible but the maternal and perinatal complications as well as the possibility of graft rejection must not be ignored. Projecting pregnancy for, at least, two years after the transplantation, ensuring that the pre-pregnancy serum creatinine levels are lower than 1.5mg/dL with less than 1g/day of proteinuria and controlling the blood pressure is critical to minimize the risks and consequently protect the mother, the fetus and the renal graft.

**Key words:** Chronic Kidney Disease, Renal Transplantation and Pregnancy

**Índice de Tabelas e Quadros**

	Página
<b>Tabela 1.</b> Caracterização sociodemográfica e clínica das grávidas.....	18
<b>Tabela 2.</b> Evolução da gravidez e complicações maternas.....	19
<b>Tabela 3.</b> Idade gestacional e tipo de parto.....	20
<b>Tabela 4.</b> Resultados neonatais.....	21
<b>Tabela 5.</b> Variáveis que influenciam a incidência de RCIU.....	22
<b>Tabela 6.</b> Teste t de Student para amostras emparelhadas entre os valores iniciais e finais de SCr e BUN.....	24
<b>Tabela 7.</b> Análise discriminante de função entre o estado do enxerto e os índices da função renal.....	24
<b>Tabela 8.</b> Tempo entre o transplante e a concepção e posterior estado do enxerto...	24
<b>Tabela 9.</b> Relação entre a etiologia da insuficiência renal e o estado do enxerto.....	25
<b>Quadro 1.</b> Casos com creatinina sérica inicial superior a 1.5mg/dL.....	25

**Índice de Figuras**

	Página
<b>Figura 1.</b> Distribuição das gestações ao longo dos anos.....	16
<b>Figura 2.</b> Regressão linear múltipla entre a IG e as variáveis SCr inicial e BUN inicial.....	21
<b>Figura 3.</b> Comparação entre os valores iniciais e finais de SCr nos 31 casos em que a gestação terminou com um parto.....	23
<b>Figura 4.</b> Comparação entre os valores iniciais e finais de BUN nos 31 casos em que a gestação terminou com um parto.....	23

**Índice**

	Página
<b>1 - Introdução</b> .....	10
<b>2 - Métodos</b> .....	13
<b>3 - Resultados</b> .....	16
3.1- Caracterização sociodemográfica e clínica.....	16
3.2 Evolução da gravidez e complicações maternas.....	18
3.3 - História do parto.....	20
3.4 - Complicações e resultados neonatais.....	21
3.5 - Efeitos no enxerto renal.....	22
3.6 - Creatinina sérica inicial superior a 1.5mg/dL e evolução da gravidez.....	25
<b>4 – Discussão e Conclusão</b> .....	26
<b>Agradecimentos</b> .....	31
<b>Referências Bibliográficas</b> .....	32

## 1 - Introdução

A Doença Renal Crónica (DRC) em fase terminal pode ter um efeito devastador na qualidade de vida e implica, frequentemente, alterações nos planos de educação, trabalho e família, obrigando o doente a abandonar os seus projectos de vida enquanto aprende a lidar com a doença e com as implicações inerentes ao tratamento.

A gravidez é rara em doentes com DRC, sobretudo em estadio avançado, uma vez que sofrem de disfunção ovárica, hemorragias vaginais anovulatórias e amenorreia. Uma das vantagens da transplantação renal é a restauração da função ovárica e da fertilidade em mulheres em idade reprodutiva [1]. No entanto, acredita-se que a gravidez em transplantadas renais está associada a risco acrescido para o enxerto e a maior susceptibilidade para complicações durante a gravidez [2]. Compreender e avaliar esses riscos, bem como identificar o momento e as condições ideais para a concepção e gravidez, permite diminuir as intercorrências, evitar complicações neonatais e a rejeição crónica do enxerto. Por isso, é de extrema importância o aconselhamento pré-concepcional e o acompanhamento médico multidisciplinar da transplantada.

As guidelines da Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) para o acompanhamento e prestação de cuidados de saúde aos transplantados renais sugerem que a mulher não deve engravidar antes que passe um ano do transplante e só o deve fazer se atingiu valores estáveis para a função renal, com proteinúria abaixo de 1g/dia [3] e tensão arterial controlada. Para uma gravidez de sucesso, a história da disfunção renal também é importante e a níveis de creatinina sérica (SCr) pré-transplante superiores a 1.5mg/dL associa-se risco aumentado de perda irreversível do enxerto, sendo que quanto mais elevados forem os valores de SCr pré-gestação, maior será o efeito deletério da gravidez na função do enxerto [4]. Por outro lado, o risco é menor quando a função renal é estável no período que antecede a concepção [5].

A gravidez é, provavelmente, o evento fisiológico que provoca mais alterações na função renal e, no caso particular das transplantadas, pode potenciar as complicações. Entre as complicações maternas mais frequentes encontram-se a infecção do tracto urinário (ITU), a hipertensão arterial (HTA), a pré-eclampsia, a diabetes gestacional (DG) e a gravidez ectópica [6;7]. As complicações fetais e neonatais incluem a prematuridade, a restrição de crescimento intra-uterino (RCIU), baixo peso à nascença, défices imunitários e infecções perinatais (sobretudo HBV e CMV).

É consensual que projectar a gravidez para um período que ultrapasse os dois anos da data do transplante garante melhores resultados na sobrevivência do enxerto e diminui as intercorrências materno-fetais graves [4].

A maioria das transplantadas renais precisa de terapêutica imunossupressora contínua e os esquemas terapêuticos incluem, normalmente, um inibidor da calcineurina, um antimetabolito e um esteróide em baixa dosagem. Na última década, a ciclosporina (CSA) foi substituída pelo tacrolimus e o micofenolato de motefil substituiu a azatioprina (AZA) como fármacos de escolha para os transplantados renais. No entanto, o efeito teratogénico comprovado do micofenolato de motefil faz com que, na gravidez planeada, se prefira a manutenção da CSA e a troca para AZA vários meses antes da concepção [8]. Depois de diagnosticada a gravidez é, muitas vezes, necessário ajustar os fármacos e encontrar um equilíbrio que permita proteger o enxerto sem aumentar os riscos para o feto.

Edith Helm foi a primeira mulher a engravidar depois de receber um transplante renal da sua irmã gémea homozigótica, não tendo sido submetida a imunossupressão. Foi mãe de um rapaz saudável em Março de 1958 [9] e de uma menina em 1960 [10]. Depois de Edith, muitos casos de gravidez pós transplante renal foram descritos na literatura, em registos internacionais ou em estudos retrospectivos de centros, maternidades ou

hospitais específicos, o que permitiu melhorar a percepção e controlo dos riscos [8]. Num estudo desenvolvido [11] com 6 mulheres brasileiras transplantadas que engravidaram entre Janeiro de 1992 e Dezembro de 2000, o intervalo médio entre o transplante e a gestação foi de 27 meses e a imunossupressão incluiu prednisolona (Pred), AZA e CSA. A taxa de sucesso foi de 71.0 % mas em 33.0% dos casos verificou-se agravamento da função renal. Um outro estudo incluiu 24 gestações em transplantadas renais portuguesas, entre 1983 e 2009, com um intervalo médio de 54 meses e sem registo de disfunção ou rejeição do enxerto nem casos de perda gestacional [12].

Com este estudo pretendemos avaliar os riscos e identificar as variáveis que influenciam o sucesso da gravidez em mulheres após transplante renal, seguidas numa maternidade da região centro de Portugal.

## 2 - Métodos

Este estudo foi aprovado pela Comissão de Ética da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra.

Para atingir os objectivos delineados, estudámos de forma retrospectiva, descritiva e analítica uma amostra constituída por 37 casos de gravidez pós transplante renal, ocorridos entre 1989 e 2010 numa maternidade da zona centro de Portugal.

O guião de recolha de dados a partir dos processos clínicos foi dividido em cinco partes. A primeira é constituída por questões que permitem caracterizar a amostra relativamente aos dados maternos, sociodemográficos e clínicos, como a idade, a causa da insuficiência renal, o tempo em meses entre o transplante e a concepção, a terapêutica imunossupressora habitual e os níveis pré-gestação de Blood Urea Nitrogen (BUN) e SCr. A segunda descreve os dados obstétricos incluindo a evolução da gravidez, intercorrências, motivos de internamento e necessidades de alterações na terapêutica. Inclui, assim, o registo das complicações obstétricas mais frequentes como os novos casos de ITU, HTA, pré-eclâmpsia, DG e rejeição aguda do transplante, bem como os casos de aborto espontâneo (AE) e interrupções médicas da gravidez (IMG). A terceira parte reporta-se aos dados intraparto e pós-parto, nomeadamente a idade gestacional (IG) e o tipo de parto. A quarta aborda questões referentes ao recém-nascido (RN) como o peso do RN e a necessidade de permanência em Unidade de Cuidados Intensivos. As principais complicações neonatais como a prematuridade, a RCIU e o baixo peso para a idade gestacional também foram registadas. Finalmente, a quinta parte avalia os níveis finais de BUN e SCr e o estado do enxerto renal.

Considerámos como níveis iniciais, pré-gestação, de SCr e BUN, os níveis mais elevados registados até 3 meses antes da concepção e os valores finais correspondem ao registo mais elevado detectado durante a gravidez.

A idade materna superior ou igual a 35 anos foi identificada como factor de risco para a gestação [13].

Os casos de RCIU foram diagnosticados por obstetras com base em padrões ecográficos de estimativa de crescimento fetal, em paralelo com o volume de líquido amniótico e com características biofísicas como a redistribuição do volume sanguíneo na circulação fetal, identificada por fluxometria Doppler.

Considerámos prematuros todos os RN que não completaram as 37 semanas de gestação [13].

Os RN com menos de 2500 e 1500 gramas de peso à nascença foram classificados como “baixo peso à nascença” e “muito baixo peso à nascença”, de acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS) [14].

O peso à nascença foi interpretado, tendo em conta a IG, a partir das curvas de percentil para o crescimento de Lubchenko. Recém-nascidos que ficaram abaixo do percentil 10 foram descritos como baixo peso para a idade gestacional [15].

O tratamento estatístico dos dados colhidos foi realizado com o software informático Statistical Package for the Social Science - “SPSS software para o Windows- version 22.0”, tendo-se recorrido a métodos da estatística descritiva e inferencial. Utilizámos o teste t de Student para amostras emparelhadas, com o objectivo de verificar a diferença de médias entre os valores iniciais e finais de SCr e BUN. Realizámos uma análise discriminante de função para escolher as variáveis que distinguem os grupos, nomeadamente os casos em que houve rejeição do enxerto daqueles em que a função foi mantida. Para a análise multivariada, pretendendo estudar mais do que uma variável independente em simultâneo com uma variável dependente, todas de natureza quantitativa, recorreremos à regressão múltipla. “Enter” foi o método de estimação usado. Na análise dos resultados obtidos, considerámos os valores de correlação propostos por

Pestana e Gageiro, 2005:  $R < 0,2$  associação linear muito baixa,  $0,2 < R < 0,39$  associação linear baixa,  $0,4 < R < 0,69$  associação linear moderada,  $0,7 < R < 0,89$  associação linear alta e  $0,9 < R < 1$  associação linear muito alta [16]. Considerámos estatisticamente significativo o valor de  $P < 0.05$ .

### 3 - Resultados

#### 3.1 - Caracterização Sociodemográfica e Clínica

Identificámos 37 gestações em 32 transplantadas renais entre 1989 e 2010. Na figura 1 apresentamos a distribuição das gestações ao longo dos anos. O maior número de ocorrências (6) registou-se no ano de 1997 e em 2010 registou-se apenas um caso.

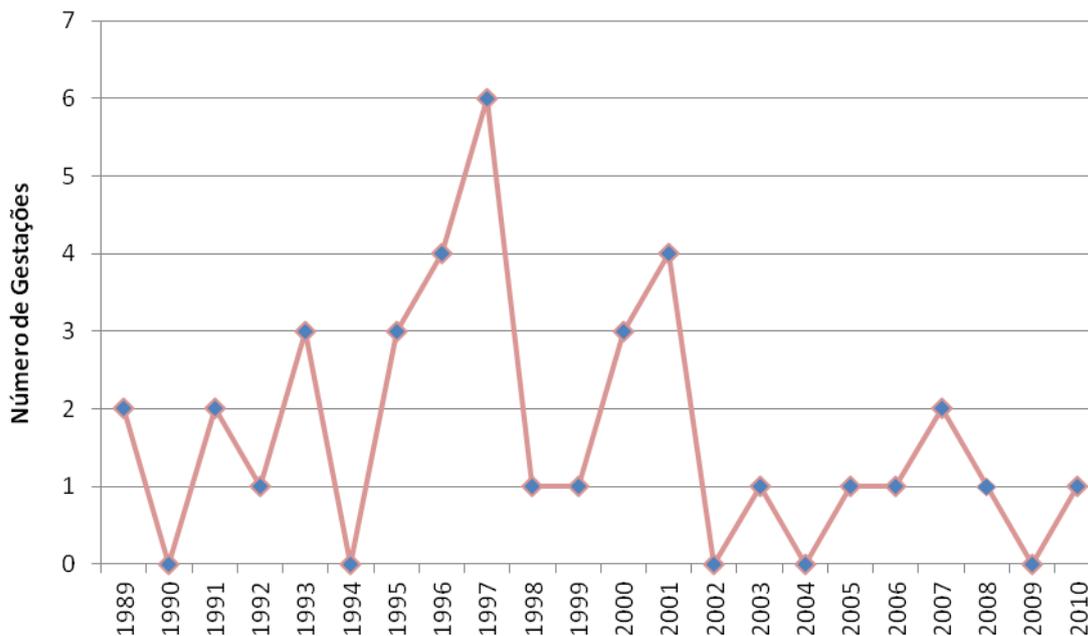


Fig 1. Distribuição das gestações ao longo dos anos

Os dados sociodemográficos que permitem caracterizar a amostra, tais como a idade materna, a causa da insuficiência renal, o tempo em meses entre o transplante e a gravidez, a terapêutica imunossupressora, antihipertensora e outras, bem como os níveis pré-gestação de BUN e SCr são apresentados na tabela 1.

A idade materna média aquando da concepção foi ( $\bar{x} = 27.32 \pm 5.17dp$ ), sendo a mínima de 18 e a máxima de 37 anos. Verificámos que em 8.10% dos casos a idade materna era superior a 35 anos e, por isso, representava um factor de risco acrescido para a gestação.

O tempo médio, em meses, entre o transplante e o início da gestação foi de ( $\bar{x} = 52.38 \pm 34.85$  dp), com um tempo mínimo de 1 mês e um máximo de 134 meses.

Apurámos que a insuficiência renal foi de causa desconhecida em 32.43% dos casos, motivada por doença renal poliquística do adulto em 21.62% e por glomerulonefrite em 18.92%.

Foram utilizados regimes terapêuticos imunossupressores com CSA e AZA (N= 1), CSA e Pred (N=4), AZA e Pred (N=2) e CSA, AZA e Pred (N=26). Para 4 das 37 gestações consideradas neste estudo não era conhecida a terapêutica imunossupressora inicial e, em 3 delas, também não há registo dos valores iniciais de SCr. Num destes casos, a gestação só beneficiou de acompanhamento médico diferenciado no segundo trimestre e desenvolveu falência do enxerto renal com necessidade de tratamento por hemodiálise. Dos restantes 3, num procedeu-se a IMG por displasia cervical grave (CIN 3) e os outros 2 resultaram em AE às 6 e às 19 semanas.

Verificámos que 32.43% das mulheres eram submetidas a terapêutica antihipertensora antes da concepção, embora apenas duas tivessem diagnóstico prévio de HTA. A associação de um bloqueador dos canais de cálcio com um  $\beta$ -bloqueante foi o tratamento de eleição para 33.33% das parturientes e foram usados antiagregantes plaquetares em 59.46% dos casos.

Os valores médios da SCr e do BUN pré-gestação foram de ( $\bar{x} = 1.27 \pm 1.19$  dp) mg/dL e ( $\bar{x} = 20.16 \pm 9.96$  mg/dL), respectivamente.

Tabela 1. Caracterização sociodemográfica e clínica das grávidas

Variáveis	Total	
	N	%
<b>Idade materna no início da gravidez</b>		
Com risco (>35 anos)	3	8.10
Sem risco (≤35 anos)	34	91.90
$\bar{x} = 27.32 \pm 5.17$ dp (18 - 37)		
<b>Causas da insuficiência renal</b>		
Causa desconhecida	12	32.43
Doença de Berger	1	2.70
Glomerulonefrite	7	18.92
Lupus eritematoso sistémico	1	2.70
Nefropatia	2	5.40
Doença renal poliquística do adulto	8	21.62
Rim multiquístico congénito	2	5.40
Rim atrófico	1	2.70
Síndrome nefrótica	3	8.10
<b>Tempo, em meses, entre o transplante e a gestação</b>		
$\bar{x} = 52.38 \pm 34.85$ dp (1 - 134)		
<b>Terapêutica Imunossupressora</b>		
CSA, AZA	1	2.70
CSA, Pred	4	10.81
AZA, Pred	2	5.40
CSA, AZA, Pred	26	70.27
Desconhecida/Sem registo	4	10.81
<b>Terapêutica Antihipertensora</b>		
Sim	12	32.43
Não	21	56.76
Desconhecida/Sem registo	4	10.81
<b>Terapêutica Adicional</b>		
Antiagregantes plaquetares	22	59.46
Eritropoietina (EPO)	2	5.40
Antiagregantes plaquetares + EPO	1	2.70
<b>SCr pré-gestação (mg/dL)</b>		
<1.5 mg/dL	29	78.38
1.5mg/dL - 1.7 mg/dL	2	5.40
>1.7 mg/dL	3	8.10
Desconhecida/ Sem registo	3	8.10
$\bar{x} = 1.27 \pm 1.19$ dp (0.6 - 7.5)		
<b>BUN pré-gestação (mg/dL)</b>		
$\bar{x} = 20.16 \pm 9.96$ dp (6 - 44)		

### 3.2 - Evolução da gravidez e complicações maternas

Das 37 gestações em 32 transplantadas renais, resultaram 32 RN sendo que uma das gestações foi gemelar. Em 5 das mulheres foram registadas duas gravidezes pós transplante. Apurámos 78.38% de nados vivos e 5.40% de nados mortos. Em dois dos casos (5.40%) procedeu-se a IMG, num por CIN 3 e noutro por rejeição aguda do enxerto. Registámos 4 casos de AE (10.81%), 3 às 6 e um às 19 semanas de gestação.

Foram diagnosticados 8 novos casos de HTA durante a gravidez (21.62%). Nestes casos, 3 das grávidas (37.50%) já se encontravam medicadas e mantiveram a terapêutica enquanto as restantes 5 (62.5%) iniciaram terapêutica antihipertensora com Nifedipina.

A DG complicou 3 gestações (8.10%) e 6 das grávidas (16,21%) sofreram pelo menos uma ITU, sendo que uma delas teve infecções de repetição e um internamento por cólica renal.

Registámos 4 casos de anemia: 3 necessitaram de uma primeira administração de EPO e num dos casos aumentou-se a dose da prescrição anterior.

Identificámos, ainda, 2 casos de pré-eclâmpsia e 2 casos de falência do enxerto, sendo que numa das gestações se procedeu a IMG e na outra se iniciou tratamento com hemodiálise. Em 35.1% dos casos efectuaram-se ajustes nas posologias ou nas combinações farmacológicas da terapêutica imunossupressora.

Foi necessário pelo menos um internamento em 13 das gestações (35.13%) e, destes, 38.46% foram por RCIU e 15.38% por falência do enxerto renal.

Tabela 2. Evolução da gravidez e complicações maternas

Variáveis	Total	
	N	%
<b>Evolução da gravidez</b>		
Nado vivo	29	78.38
Aborto Espontâneo	4	10.81
Interrupção Médica da Gravidez	2	5.40
Nado morto	2	5.40
<b>Complicações maternas</b>		
HTA*	8	21.62
Diabetes gestacional	3	8.10
Infecção do tracto urinário	6	16.22
Varicela	3	8.10
Anemia	4	10.81
Colestase gravídica	1	2.70
Pré-eclâmpsia	2	5.40
Falência do enxerto renal	2	5.40
Dilatação pielocalicial no rim transplantado	1	2.70
<b>Motivos de internamento durante a gestação</b>		
Anemia aguda	1	7.69
Eco Doppler com alteração	3	23.00
RCIU	5	38.46
Cólica renal	1	7.69
Rotura Prematura de membranas	1	7.69
Falência do enxerto renal	2	15.38

\*Consideram-se só os casos em que a HTA foi diagnosticada durante a gestação

### 3.3 - História do Parto

A IG foi em média de ( $\bar{x} = 35.68 \pm 2.18$  dp) semanas, sendo que 31 semanas foi o registo mais baixo e 39 o mais elevado. A IG foi inferior às 37 semanas em 77.42% dos casos e em 62.5% dos partos pré-termo procedeu-se a cesariana ou indução do trabalho de parto por complicações materno-fetais.

Para o total da amostra, o parto foi por cesariana em 64.52% dos casos e por via vaginal em 35.49%.

Tabela 3. Idade gestacional e tipo de parto

Variáveis	Total	
	N	%
<b>Idade Gestacional</b>		
<37 Semanas	24	77.42
≥37 Semanas	7	22.58
$\bar{x} = 35.68 \pm 2.18$ dp (31 – 39)		
<b>Tipo de parto</b>		
Parto eutócico	7	22.58
Fórceps	3	9.68
Ventosa	1	3.23
Cesariana	20	64.52

Entre a IG e as variáveis SCr inicial e BUN inicial, efectuou-se uma regressão linear múltipla com o método “enter”. O modelo apresentado na figura 2 revela que as duas variáveis explicam em 2.0 % a variabilidade da IG. As trajectórias “SCr inicial” ( $\beta = -0.08$ ;  $p=0.809$ ) e “BUN inicial” ( $\beta = -0.09$ ;  $p=0.652$ ) não são estatisticamente significativas, e as correlações entre a SCr inicial e BUN inicial também não ( $r= 0.24$ ;  $p= 0.196$ ). Os resultados permitem aferir que as variáveis estabelecem uma correlação inversa, pelo que se pode afirmar que maiores índices de SCr inicial e BUN inicial resultam numa IG mais baixa, mas não de forma significativa.

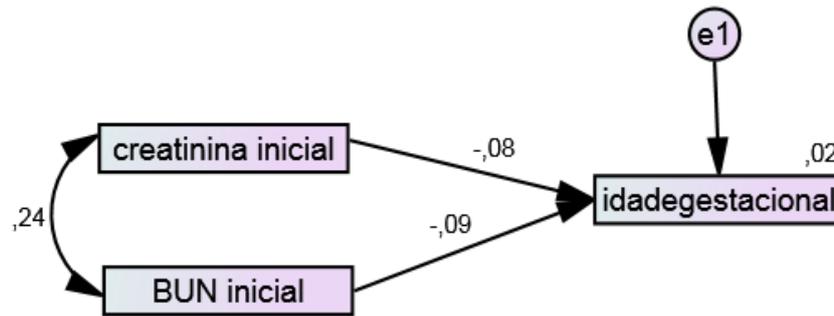


Fig 2. Regressão linear múltipla entre a IG e as variáveis SCr inicial e BUN inicial

### 3.4 - Complicações e resultados neonatais

O peso médio à nascença, em gramas, foi de 2454.8 ( $\pm 540.72$  dp), com uma amplitude a oscilar entre 1300 e 3530 gramas. Registámos 5 casos de RCIU (15.63%).

Apurámos que 56.25% dos RN eram baixo peso à nascença mas só 1 era muito baixo peso (3.12%). Só um dos RN (3.12%) foi considerado pequeno para a idade gestacional (< percentil 10).

Necessitaram de permanecer na Unidade de Cuidados Intensivos 40.63% dos RN.

Tabela 4. Resultados neonatais

Variáveis	Total	
	N	%
Prematuridade (< 37 semanas)	24	77.42
RCIU	5	15.63
Baixo peso à nascença (< 2500g)	18	56.25
Muito baixo peso à nascença (<1500g)	1	3.12
Pequeno para a idade gestacional (<percentil 10)	1	3.12
Necessidade de cuidados intensivos neonatais		
Sim	13	40.63
Não	19	59.38
<b>Média do peso à nascença: 2454.8 <math>\pm</math>540.72 (1300 – 3530) gramas</b>		

Duas das mães dos prematuros baixo peso eram hipertensas antes da concepção, um dos casos complicou-se com pré-eclampsia às 36 semanas e o outro desenvolveu rejeição crónica do transplante diagnosticada 12 meses depois do parto.

A média do peso à nascença foi inferior a 2500 gramas tanto para os casos de RCIU como para os que não tiveram RCIU. Registámos, também, uma maior prevalência de pré-eclampsia nas mães de bebés com RCIU embora não se tenham registado casos de SCr inicial > 1.5mg/dL nem rejeições agudas do enxerto renal durante a gravidez. Em todos os casos de RCIU, a CSA estava na base da terapêutica imunossupressora. As variáveis que influenciam a incidência de RCIU estão representadas na tabela 5. Não foram aqui considerados os 4 casos de AE nem os 2 de IMG.

Tabela 5. Variáveis que influenciam a incidência de RCIU

	RCIU (N= 5)	Sem RCIU (N=26)
Média do peso à nascença (gramas)	2129	2493
Média da Idade Gestacional (semanas)	36.2	35.58
	%	
HTA pré-gestação	0.00	7.69
Pré-eclampsia	20.00	3.85
SCr i > 1.5 mg/dL	0.00	15.38
Rejeição aguda do enxerto renal durante a gravidez	0.00	7.69
Rejeição crónica do enxerto renal pós-parto	20.00	3.85
Terapêutica imunossupressora		
CSA, AZA	0.00	3.85
CSA, Pred	20.00	7.69
AZA, Pred	0.00	7.69
CSA, AZA, Pred	80.00	76.92
Desconhecida/sem registo	0.00	3.85

### 3.5 - Efeitos no enxerto renal

O valor médio final da SCr foi de ( $\bar{x} = 1.19 \pm 0.37$  dp) mg/dL, sendo que o valor mais baixo foi de 0.6 e o mais alto de 1.7 mg/dL. A figura 3 mostra a comparação entre os valores iniciais e finais de SCr para os 31 casos em que a gestação terminou com um parto.

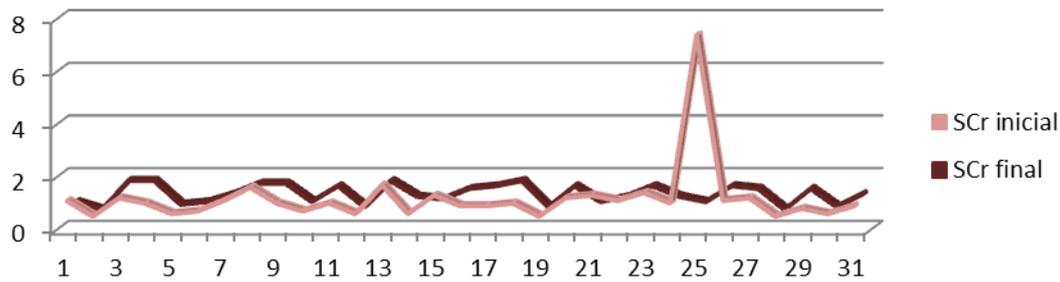


Fig 3. Comparação entre os valores iniciais e finais de SCr nos 31 casos em que a gestação terminou com um parto

O valor médio de BUN final foi de ( $\bar{x} = 19.23 \pm 9.76$  dp) mg/dL, sendo que o valor mais baixo foi de 4.1 e o mais alto de 46 mg/dL. A figura 4 mostra a comparação entre os valores iniciais e finais de BUN para os 31 casos em que a gestação terminou com um parto.

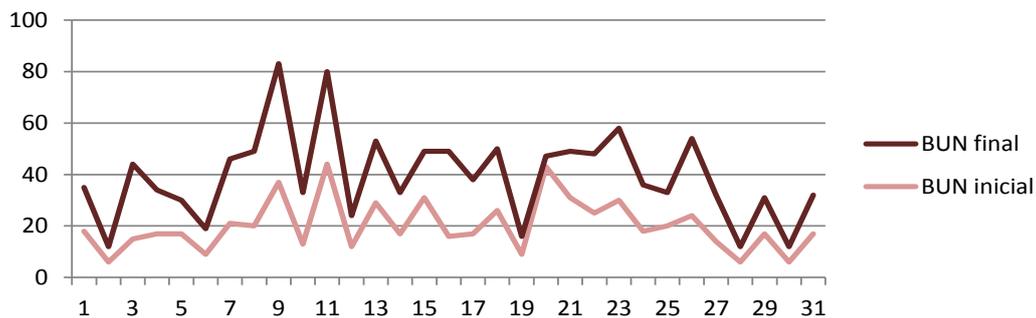


Fig 4. Comparação entre os valores iniciais e finais de BUN nos 31 casos em que a gestação terminou com um parto

Verificámos que entre os valores de SCr inicial e final a associação linear é muito baixa ( $r < 0.2$ ) mas entre os valores iniciais e finais de BUN a associação linear é moderada ( $0.4 < r < 0.69$ ).

A diferença entre os valores iniciais e finais não foi estatisticamente significativa para nenhum dos parâmetros, com intervalos de confiança a 95% para a SCr situados entre -0.731 e 0.539 e para a BUN entre -2.605 e 4.469.

Tabela 6. Teste t de Student para amostras emparelhadas entre os valores iniciais e finais de SCr e BUN

	n	Média	dp	T	p	Ic 95%		r
						Lim inf	Lim sup	
SCr i VS SCr f	31	0.083	1.24	0.376	0.709	-0.371	0.539	0.031
BUN i VS BUN f	31	0.932	9.64	0.538	0.594	-2.605	4.469	0.522

Efectuámos uma análise discriminante de função com o objectivo de determinar as variáveis que distinguem os casos em que houve rejeição do enxerto daqueles em que a função foi mantida.

No que respeita à SCr e BUN iniciais, os valores médios são mais elevados nos casos de rejeição do enxerto e o lambda de Wilk mostra existirem diferenças significativas.

Entretanto, a matriz da estrutura evidencia que a SCr inicial é a variável que mais influencia o estado do enxerto após a gravidez.

Tabela 7. Análise discriminante de função entre o estado do enxerto e os índices da função renal

	Funciona		Rejeição		Wilks' Lambda	F	p	Função 1
	Média	Dp	Média	dp				
Creatinina inicial	1.042	0.298	3.350	2.875	0.594	20.534	0.000	0.823
BUN inicial	19.00	9.213	32.50	10.344	0.804	7.323	0.011	0.492

Registámos dois casos de rejeição aguda durante a gravidez e dois casos de rejeição crónica pós-parto do enxerto renal (12 e 36 meses depois do parto).

Verificou-se que 66.67% das gestações iniciadas menos de um ano depois do transplante resultaram em rejeição do enxerto e um dos casos culminou em nado morto.

Tabela 8. Tempo entre o transplante e a concepção e posterior estado do enxerto

Tempo entre o transplante e a concepção	Rejeição do transplante %
< 1 ano ( N=3 )	66,67
1-2 anos ( N=7 )	0,00
>2anos ( N=27 )	7.40

A tabela 9 indica o estado do enxerto em função da etiologia da insuficiência renal. Apurámos que a causa da insuficiência renal não influencia de modo significativo o estado do enxerto depois da gestação.

Tabela 9. Relação entre a etiologia da insuficiência renal e o estado do enxerto

Estado do enxerto Etiologia	Funcional		Rejeição		Total		Fisher (p)
	Nº	%	Nº	%	Nº	%	
Causa desconhecida	12	32.4	-	0.0	12	32.4	0.192
Doença de Berger	1	2.7	-	0.0	1	2.7	0.892
Glomerulonefrite	5	13.5	2	5.4	7	18.9	0.155
Lupus eritematoso sistémico	1	2.7	-	0.0	1	2.7	0.892
Nefropatia	2	5.4	-	0.0	2	5.4	0.793
Doença renal poliquística do adulto	7	18.9	1	2.7	8	21.6	0.640
Rim multiquistico congénito	2	5.4	-	0.0	2	5.4	0.789
Rim atrófico	1	2.7	-	0.0	1	2.7	0.892
Síndrome nefrótica	2	5.4	1	2.7	3	8.1	0.298

### 3.6 - Creatinina sérica inicial superior a 1.5mg/dL e evolução da gravidez

Os 5 casos identificados com SCr inicial >1.5 mg/dL estão descritos no quadro 1. Verificámos que três (60%) destas gestações desenvolveram rejeição do enxerto (um caso de rejeição crónica e dois casos de rejeição aguda), duas (40%) complicaram-se com HTA e uma (20%) com infecção do tracto urinário. A prematuridade foi uma complicação neonatal em 100% destes casos, sendo que 75% dos RN necessitaram de permanecer em Unidade de Cuidados Intensivos.

Quadro 1. Casos com creatinina sérica inicial superior a 1.5mg/dL

	SCr i ≥ 1.5 mg/dL	HTA pré- concepção	Evolução da gravidez	IG (semanas)	Tipo de parto	Peso do RN à nascença (gramas)	Cuidados intensivos neonatais	Estado do enxerto
Caso 1	1.7	Não	HTA às 35 semanas	36	Cesariana	2850	Não	Funcional
Caso 2	1.8	Sim	Infecção urinária	31	Parto eutóxico	1800	Sim	Rejeição crónica 12M pós-parto
Caso 3	3	Não	IMG	-	-	-	-	Rejeição aguda do enxerto
Caso 4	1.5	Não	HTA às 36 semanas RCIU DG às 32 semanas	36	Cesariana	2140	Sim	Funcional
Caso 5	7.5	Não	-	35	Cesariana	2740	Sim	Rejeição aguda do enxerto - Hemodiálise

#### 4 – Discussão e Conclusão

O transplante renal pode ser a solução para a infertilidade inerente à IRC. Sabe-se que 1:200 mulheres em idade reprodutiva submetidas a diálise engravidam e a taxa sobe para 1:50 quando falamos de transplante renal [17]. Por isso, mulheres transplantadas em idade reprodutiva devem ser aconselhadas sobre os riscos da gravidez para que a decisão seja consciente e planeada e, assim, os riscos de complicações materno-fetais e rejeição do enxerto sejam minimizados. Os riscos associados à gravidez em transplantadas renais são elevados e, no nosso estudo, nos 4 casos em que o processo não foi, desde o princípio, acompanhado por equipas médicas multidisciplinares registámos uma IMG, dois AE e uma rejeição aguda do enxerto, reiterando a necessidade de rigorosa planificação.

A causa da insuficiência renal não parece influenciar o estado final do enxerto mas o tempo que decorre entre o transplante e a concepção é um determinante importante para o sucesso da gravidez e preservação da função renal, sendo que a rejeição ocorreu em 66.67% dos casos em que este período foi inferior a um ano. É consensual que planear a gravidez para, pelo menos, 2 anos depois do transplante e garantir o acompanhamento pré-concepção por equipa médica diferenciada e multidisciplinar conduz a resultados mais promissores.

A terapêutica imunossupressora é uma das principais preocupações nas transplantadas renais, uma vez que estes fármacos são essenciais para prevenir a rejeição mas podem ser nocivos para o feto. A imunossupressão com CSA, com ou sem AZA e esteróides, pode ser administrada nas transplantadas durante a gravidez [18]. Os benefícios do tratamento com esteróides ultrapassam os riscos e não há evidência de aumento de malformações congénitas. No entanto, a CSA e a AZA são associadas a um aumento da incidência de casos de prematuridade e de RN de baixo peso à nascença [19]. O aumento do volume

plasmático durante a gestação pode, teoricamente, diminuir a concentração dos imunossupressores e pôr o enxerto renal em risco [19]. No nosso estudo, ajustes na posologia e nas combinações farmacológicas da terapêutica imunossupressora foram necessários em 35.1% dos casos. A combinação de CSA, AZA e Pred era a base da terapêutica imunossupressora para 70.27% das transplantadas. Não se registaram casos de malformações congénitas mas a CSA integrava a imunossupressão em todos os casos complicados com RCIU.

Um consenso da American Society of Transplantation sugere que episódios prévios de rejeição do enxerto, níveis de SCr pré-gestação  $>1.5\text{mg/dL}$  e evidência de qualquer infecção aguda que possa comprometer o feto ou destabilizar a imunossupressão são contra indicações para a gravidez [20]. Uma gravidez de sucesso ocorre em 96% dos casos em que a SCr inicial  $\leq 1.4\text{ mg/dL}$  mas desce para 70-75% para níveis iniciais superiores e 1/3 destas gestações terminam em AE ou IMG [21]. Verificámos que, no nosso estudo, o valor médio da SCr pré-gestação foi de  $1.27 (\pm 1.19\text{ dp})\text{ mg/dL}$ , cumprindo as indicações da literatura. Dos 5 casos com SCr inicial  $>1.5\text{mg/dL}$  identificados neste estudo, resultou uma IMG, 3 rejeições do enxerto e 4 RN prematuros em que 75% necessitaram de permanecer em Unidade de Cuidados Intensivos. Segundo a OMS, os prematuros representam cerca de 10% do total de RN para a população geral [22]. No entanto, a prematuridade é uma complicação muito mais frequente entre os RN de mães transplantadas renais, o que pode dever-se ao tratamento prolongado com imunossupressores e/ou à degradação da função renal. Vários estudos [5;23;24;25] referem uma taxa de prematuridade entre os 35 e os 60% para as gestações pós-transplante e, no nosso estudo, 77.42% dos RN eram prematuros e a média da IG foi de  $35.68 (\pm 2.18\text{ dp})$  semanas. Mostrámos que valores mais elevados de SCr e BUN iniciais resultaram em IG mais baixa, mas não de forma significativa.

As complicações obstétricas são frequentes e especial atenção deve ser dada às ITU, HTA, DG, anemia e pré-eclampsia. Um estudo com uma amostra de 52 grávidas refere que 63.5% das gestações complicaram com HTA, 59.6% com anemia, 42.3% com ITU e 7.7% com DG [26]. No nosso estudo os resultados foram mais favoráveis com registos de 21.62% de novos casos de HTA, 16.22% de ITU e 10.81% de complicações por anemia. Apenas os casos de DG foram ligeiramente superiores (8.10%).

As ITU estão entre as complicações obstétricas mais frequentes tanto para a população geral como para as gestações pós-transplante. Mas, neste último caso, são particularmente importantes pois a bacteriúria não tratada pode levar a pielonefrite aguda (PNA) que, por sua vez, está associada à prematuridade. Não registámos casos de PNA. O aumento dos casos de HTA e DG nas transplantadas renais, quando comparadas com a população geral, pode ser justificado pela terapêutica imunossupressora com esteróides, embora alguns trabalhos neguem esta relação para a DG [27].

A identificação concomitante de HTA, proteinúria e edema permite o diagnóstico de pré-eclampsia que afecta aproximadamente 1/3 das grávidas transplantadas [20], sendo que no nosso estudo se registou em 5.40% dos casos. É de salientar que, muitas vezes, o diagnóstico diferencial entre os casos de pré-eclampsia e os de falência do enxerto é difícil e obriga a uma investigação rigorosa de outros parâmetros laboratoriais para além da proteinúria.

Grandes centros materno-infantis do Reino Unido e dos Estados Unidos da América referem, para as gestações pós-transplante renal, 71-79% de nados vivos e 12-24% de AE [28]. Neste estudo, registámos 78.38% de nados vivos, 10.81% de AE e 5.40% de nados mortos.

A cesariana não é obrigatória em casos de gestação pós-transplante [27] e só é realizada em caso de indicação obstétrica mas foi o tipo de parto em 64.52% dos casos o que está,

provavelmente, associado à maior incidência de casos de pré-eclampsia, prematuridade e RCIU. A literatura sugere que a RCIU complica 9-40% destas gestações [29] e nós apurámos 5 casos (15.63%).

Os resultados neonatais são maioritariamente satisfatórios nestas gestações mas as complicações são mais frequentes do que para a população geral [12], em que os RN de baixo peso representam 5% do total de casos contra os 56.25% aqui registados. O peso médio à nascença foi de 2454 ( $\pm$  540.72 dp) gramas e 40.63% dos RN necessitaram de permanecer um Unidade de Cuidados Intensivos.

Embora a probabilidade de sucesso da gravidez nas transplantadas renais seja alta, é necessário ter em conta os riscos para a função renal. A gravidez por si não parece afectar negativamente a função do enxerto [30] mas pode ser deletéria quando associada a valores elevados de SCr e BUN pré-gestação. Verificámos que a diferença entre os valores iniciais e finais de SCr e BUN não é significativa mas a valores iniciais mais elevados estão associados mais casos de rejeição, sendo a SCr inicial o parâmetro que mais influencia o estado final do enxerto. A gravidez está associada a valores para a taxa de filtração glomerular mais elevados, mesmo em caso de transplante, o que pode dificultar o diagnóstico diferencial de disfunção do enxerto. Para obter o diagnóstico definitivo e otimizar o tratamento a biópsia ao enxerto deve ser realizada sempre que necessário [1].

Concluindo, apurámos que gestações com resultados favoráveis são possíveis entre as transplantadas renais, o que vai ao encontro de outras publicações internacionais. No entanto, deve dar-se especial atenção às complicações obstétricas e à possibilidade de rejeição do enxerto. Embora a gravidez pós-transplante renal seja, na maior parte das vezes, de sucesso é, ainda assim, uma gravidez de risco e deve ser planeada e acompanhada por equipas multidisciplinares. Projectar a gravidez para um período pós-

transplante superior a dois anos, assegurar a estabilidade da função renal com valores pré-gestação de SCr <1.5 mg/dL e controlar os valores da tensão arterial é fundamental para a minimização dos riscos e consequente protecção da grávida, do feto e do enxerto renal.

## **Agradecimentos**

Ao Professor Doutor Rui Alves e à Dr.<sup>a</sup> Maria de São José Pais pela dedicação e orientação.

Aos meus pais e ao meu irmão Bernardo, pelo incentivo e inesgotável paciência.

Aos meus amigos de sempre, porque me são tudo.

À minha Titá.

**Referências Bibliográficas**

1. Hodzic E, Brcic M, Kapidzic M, Halilcevic-Terzic A, Jusufovic A, Jasarevic A, Halilovic M, Dugonjic-Taletovic M, Trojak D. Pregnancy in Renal Transplantation. *Med Arh* 2013 April; 67(3): 215-218.
2. Davinson JM, Bailey DJ. Pregnancy following renal transplantation. *J Obstet Gynaecol Res* 2003; 29: 227-233
3. Chadban SJ, Barraclough KA, Campbell SB, Clark CJ, Coates PT, Cohn SJ, Cross NB, Eris J, Goodman D, Henderson L, Howell MR, Kanellis J, Kotwal SS, Manley P, Masterson R, Mulley W, Murali K, O'Connell P, Pilmore H, Pussell B, Rogers N, Russ GR, Walker RG, Webster AC, Wiggins KJ, Wong G, Wyburn KR. KHA-CARI guideline: KHA-CARI adaptation of the KDIGO Clinical Practice Guideline for the Care of Kidney Transplant Recipients. *Nephrology* 2012; 17(3):204-214
4. Kim HW, Seok HJ, Kim TH, Han DJ, Yang WS, Park SK. The experience of pregnancy after renal transplantation: pregnancies even within postoperative 1 year may be tolerable. *Transplantation* 2008; 85:1412-1419
5. Sibanda N, Briggs JD, Davison JM, Johnson RJ, Rudge CJ. Pregnancy after organ transplantation: a report from the UK transplant pregnancy registry. *Transplantation* 2007; 83: 1301-1307
6. Yildirim Y, Uslu A. Pregnancy in patients with previous successful renal transplantation. *Int J Gynaecol Obstet* 2005 Sep; 90(3):198-202

7. EBPG Expert Group on Renal Transplantation. 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
8. Kennedy C, Hussein W, Spencer S, Walshe J, Denton M, Conlon PJ, Magee C. Reproductive health in Irish female renal transplant recipients. *Ir J Med Sci*. 2012; 181: 59-63
9. Murray JE, Reid DE, Harrison JH, Merrill JP. Successful pregnancies after human renal transplantation. *N Engl J Med* 1963; 269: 341-343
10. Armenti VT. Pregnancy After Transplantation: Milestones and Assessments of Risk. *American Journal of Transplantation* 2011; 11: 2275-2276
11. Silva C, Paschoalin R, Neto M, Nardim M, Nakagawa B, Chiozi S. Transplante Renal e Gestação: uma experiência com 06 pacientes. *J Bras Nefrol* 2007 Setembro; 29 suple 3:87
12. Rocha A, Cardoso A, Malheiro J, Martins LS, Fonseca I, Braga J, Henriques AC. Pregnancy after Kidney Transplantation: Graft, Mother, and Newborn Complications. *Transplantation Proceedings* 2013; 45: 1088-1091
13. Mendes-da-Graça, L. *Medicina Materno Fetal*. 4ª Ed. Lisboa: Lidel; 2010
14. Organização Mundial de Saúde. Recommended definitions, terminology and format for statistical tables related to the perinatal period and use of a new certificate for cause of perinatal deaths. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1977;56: 247-53

15. Lubchenco LO, Hansman C, Boyd E. Intrauterine growth as estimated from newborn birth-weight data at 24 to 42 weeks of gestation. *Pediatrics* 1963; 32:793-800
16. Pestana MH, Gageiro JN. *Análise dos dados para ciências sociais: a complementaridade do SPSS*. 4ª Ed. Lisboa: Edições Sílabo; 2005
17. Yassae F, Moshiri F. Pregnancy outcome in Kidney transplant patients. *Urol J* 2007, 4(1):14
18. Joint Formulary Committee. *British National Formulary*. 62nd Ed. London: British Medical Association and Royal Pharmaceutical Society; 2011
19. Hirachan P, Pant S, Chhetri R, Joshi A, Kharel T. Renal Transplantation and Pregnancy. *Arab Journal of Nephrology and Transplantation* 2012 Jan; 5(1): 41-46
20. Josephson MA, Mckay DB. Pregnancy in the renal transplant recipient. *Obstetr Gynecol Clin N am* 2010; 37: 211-222
21. Tendron A, Gouyon JB, Decramer S. In utero exposure to immunosuppressive drugs: experimental and clinical studies. *Pediatr Nephrol* 2002 Feb; 17(2): 121-150
22. Hu YM, Jiang ZF. *Applied pediatrics*. Beijing: People's Medical Publishing House 2002
23. Areia A, Galvao A, Pais MS. Outcomes of pregnancy in renal allograft recipients. *Archives of Gynecology and Obstetrics* 2009; 279: 273-277
24. Oliveira LG, Sass N, Sato LJ. Pregnancy after renal transplantation – a five year single center experience. *Clinical Transplantation* 2007; 21: 301-304

25. Romero JF, Mendez JA, Solis G. Pregnancy in patients with renal transplantation: Maternal and fetal morbidity. *Gynecology y Obstetricia de Mexico* 2008; 76: 643-651
26. Xu L, Han S, Liu Y, Wang H, Yang Y, Qiu F, Peng W, Tang L. Timing, Conditions, and Complications of Post-operative Conception and Pregnancy in Female Renal Transplant Recipients. *Cell Biochem* 2011; 61: 421-426
27. Zegarac Z, Duic Z, Stasenko S, Fenzl V, Zmijanac-Partl J, Knotek M. Successful Pregnancy and Delivery after Kidney Transplantation. *Med Arh* 2012 Aug; 66(4): 278-280
28. Deshpande NA, James NT, Kucirka LM, Boyarsky BJ, Garonzik-Wang JM, Montgomery RA, Segev DL. Pregnancy Outcomes in Kidney Transplant Recipients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *American Journal of Transplantation* 2011; 11: 2388-2404
29. Thompson BC, Kingdon EJ, Tuck SM, Fernando ON, Sweny P. Pregnancy in renal transplant recipients: the Royal Free Hospital experience. *QJ Med* 2003; 96: 837-844
30. Vázquez-Rodríguez J, Rios-Chavarria A. Perinatal complications in woman with kidney transplant. *Revista Nefrología* 2012
31. Castellano G, Losappio V, Gesualdo L. Update on Pregnancy in Chronic Kidney Disease. *Kidney Blood Press Res* 2011; 34: 253-260
32. Elliott A, Chakravarty E. Immunosuppressive medications during pregnancy and lactation in women with autoimmune diseases. *Women's Health* 2010; 6(3): 431-442

33. López V, Martínez D, Vinolo C, Cabello M, Sola E, Gutierrez C, Burgos D, González-Molina M. Pregnancy in Kidney Transplant Recipients: Effects on Mother and Newborn. *Transplantation Proceedings* 2011; 43: 2177-2178
34. Keitel E, Bruno RM, Duarte M, Santos AF, Bittar AE, Bianco PD, Goldani JC, Garcia VD. Pregnancy Outcome after Renal Transplantation. *Transplantation Proceedings* 2004; 36: 870-871
35. Richman K, Gohh R. Pregnancy after renal transplantation: a review of registry and single-center practices and outcomes. *Nephrol Dial Transplant* 2012; 27: 3428-3434
36. Fontana I, Santori G, Fazio F, Valente U. The Pregnancy Rate and Live Birth Rate after Kidney Transplantation: A single-Center Experience. *Transplantation Proceedings* 2012; 44: 1910-1911
37. Brosens I, Pijnenborg R, Benagiano G. Risk of Obstetrical Complications in Organ Transplant Recipient Pregnancies. *Transplantation* 2013; 96(3):227-233
38. Nayak-Rao S. Pregnancy after Kidney Donation – Placing Things in Perspective. *Saudi J Kidney Dis transpl* 2011; 22(3): 552-553
39. Lam K, Martlew V, Walkinshaw S, Alfirevic Z, Howse M. Successful management of recurrent pregnancy-related thrombotic thrombocytopenia purpura in a renal transplant recipient. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25: 2378-2380
40. Secção de Neonatologia da Sociedade Portuguesa de Pediatria. Consensos Nacionais em Neonatologia. Coimbra: Angelini Farmacêutica; 2004

41. Hussey MJ, Pombar X. Obstetric care for renal allograft recipients or for women treated with hemodialysis or peritoneal dialysis during pregnancy. *Advances in renal replacement therapy* 1998; 5 (1): 3-13

42. Milheiras E, Martins L, Rodrigues R. Gravidez em mulheres submetidas a transplante renal. *Acta Med Port* 2005; 18: 153-158