

O transplante de útero no tratamento da infertilidade feminina

Uterus transplantation in the treatment of female infertility

DOI:10.34117/bjdv7n4-306

Recebimento dos originais: 07/03/2021

Aceitação para publicação: 13/04/2021

Maiara Peixoto Paiva

Curso de Medicina

Faculdade de Minas FAMINAS – FAMINASBH-31744-007– Belo Horizonte – MG

E-mail: maiara.ppeixoto@hotmail.com

Angélica Navarro Saporì

Curso de Medicina - Faculdade de Ciências Médicas de Minas Gerais – CMMG -
30130-110 – Belo Horizonte – MG

Lais Bernardes de Castro

Curso de Medicina

Faculdade de Ciências Médicas de Minas Gerais – CMMG - 30130-110 – Belo
Horizonte – MG

Marina de Moura Rachid

Curso de Medicina

Faculdade de Minas FAMINAS – FAMINASBH-31744-007– Belo Horizonte - MG

Rebeca da Gama Cerqueira Ferreira Martins

Curso de Medicina

Faculdade de Minas FAMINAS – FAMINASBH-31744-007– Belo Horizonte – MG

Walter Paiva Filho

Médico Ginecologista e Obstetra

Universidade Federal de Uberlândia - 38405-320 – Uberlândia– MG

RESUMO

Transplante de útero (UTx) pode ser conceituado como um tipo de transplante alogênico, em que um útero saudável é doado para uma mulher acometida pelo Fator de Infertilidade Uterina, quando ela não deseja a adoção ou a doação temporária de útero. O Fator de Infertilidade Uterina (UFI, na sigla em inglês) é definido como infertilidade feminina devido a causas anatômicas e/ou fisiológicas que impedem o útero de manter uma gestação. As causas de UFI são divididas em duas categorias: congênita e adquirida. Nesse sentido, as complicações adquiridas, classificadas em obstétricas e ginecológicas, tendem a se desenvolver nos anos férteis da mulher e são acompanhadas de sintomas como dor intratável e sangramento intenso. Em muitos casos, o tratamento recomendado para essas pacientes é a histerectomia. Essa infertilidade traz consequências danosas à mulher, pois anula a possibilidade de gerar uma criança, logo as opções para estabelecer uma família se tornam a adoção e a maternidade substitutiva. Nesse cenário, é possível perceber a importância de investir no transplante uterino em humanos.

Palavras-chave: uterus transplant, uterine factor infertility, transplantation.

ABSTRACT

Uterus Transplantation (UTx) can be conceptualized as a type of allogeneic transplantation, in which a healthy uterus is donated to a woman affected by Uterine Infertility Factor, when she does not wish adoption or temporary uterus donation. Uterine Infertility Factor (UFI) is defined as female infertility due to anatomical and/or physiological causes that prevent the uterus from sustaining a pregnancy. The causes of UFI are divided into two categories: congenital and acquired. In this sense, acquired complications, classified into obstetric and gynecological, tend to develop in a woman's fertile years and are accompanied by symptoms such as intractable pain and heavy bleeding. In many cases, the recommended treatment for these patients is hysterectomy. This infertility brings harmful consequences to the woman, because it annuls the possibility of generating a child, so the options to establish a family become adoption and surrogate motherhood. In this scenario, it is possible to realize the importance of investing in uterine transplantation in humans.

Palavras-chave: uterus transplant, uterine factor infertility, transplantation.

1 DESENVOLVIMENTO

a. Causas da UFI

Entre as causas de infertilidade congênita temos a síndrome de Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser (MRKH). No desenvolvimento fisiológico gestacional, os embriões masculinos e os embriões femininos apresentam dois pares de ductos genitais, os ductos mesonéfricos (de Wolff) e os paramesonéfricos (de Müller). Os ductos mesonéfricos desempenham um importante papel no desenvolvimento do sistema reprodutor masculino, enquanto o ducto paramesonéfrico tem um papel condutor do sistema reprodutor feminino. Ambos os pares de ductos genitais estão presentes até a quinta ou sexta semana de gestação. Porém, devido à ausência de substância inibidora de Müller e de testosterona, os ductos mesonéfricos regridem nos embriões femininos. Pode ocorrer uma regressão do ducto de Müller, resultando na não formação ou má formação tanto do útero quanto da vagina, o que caracteriza a síndrome. A MRKH é uma doença congênita com incidência de 1:4500 meninas. Ela é caracterizada por uma hipoplasia ou aplasia do útero e má formação da vagina. As causas adquiridas obstétricas, que são consequências de uma complicação na gestação e podem levar a uma histerectomia de emergência, são duas: o acretismo placentário e a hemorragia pós-parto intratável. O acretismo caracteriza-se pela invasão excessiva do trofoblasto no miométrio e pode ocorrer de três formas: placenta acreta, increta ou percreta. A primeira manifesta-se

quando o trofoblasto apenas se adere ao miométrio, já na segunda ocorre a invasão do tecido placentário na camada muscular do útero. Por fim, a placenta percreta é resultado de uma propagação do trofoblasto que acomete a parede mais externa do útero, podendo atingir outros órgãos, como a bexiga ou o intestino. Nesse caso, como a dequitação da placenta (expulsão do órgão) desencadeia um sangramento extenso é recomendado a histerectomia. Outra possível causa obstétrica é retirada do útero em decorrência de uma hemorragia pós-parto, que pode ocorrer em um período entre o nascimento da criança até seis semanas após essa data. O sangramento é, normalmente, desencadeado pela ruptura uterina, inércia uterina ou acrestimo placentário, e são realizadas, portanto, medidas de contenção medicamentosas e cirúrgicas. Os tratamentos com remédios incluem a oxitocina intravenosa e o misoprostol oral, enquanto dentre as contenções cirúrgicas destacam-se as suturas, a gaze intra-uterina e vaginal. Porém, quando esses métodos falham a intervenção realizada é a histerectomia de emergência. As causas ginecológicas para UFI, as quais não são associadas à gestação, podem ser: leiomioma uterino, pólipos endometrial, endometrite crônica, síndrome de Asherman, adenomiose, endometriose e atipia/ malignidade uterina. Os leiomiomas uterinos são tumores benignos, sólidos e que se localizam, normalmente, no trato genital feminino. Esses tumores aderem-se ao corpo (subseroso, submucoso ou intramural) ou ao colo do útero e são sintomáticos somente em 50% dos casos. Logo, o tratamento medicamentoso com pílulas anticoncepcionais, progesterona e antiinflamatórios não hormonais é a primeira intervenção aplicada. Porém, recomenda-se a histerectomia abdominal e vaginal ou a histerectomia laparoscópica em casos de uma terapia não sucedida associada a um sangramento uterino anormal e um volume aumentado do útero (maior ou igual a 300 cm³). Assim, é possível perceber que a cirurgia de transplante de útero é uma alternativa importante para o UIF, pois permite que a mulher consiga gestar e, conseqüentemente, gozar de diversos benefícios que a gestação traz, tais como o desenvolvimento da relação materno-fetal com a criação de vínculo da mãe para o feto e o desenvolvimento da personalidade do feto, a partir de sua percepção dos sentimentos da mãe e do meio.

b. Indicações para doadora

A doação de útero pode ser realizada tanto por doadoras vivas quanto por doadoras falecidas, sendo que dos 11 casos de transplante reportados, 10 foram realizados por doadoras vivas e um por doadora falecida. No primeiro caso, a cirurgia pode ser realizada em uma data agendada, que favoreça tanto quem está doando como quem está recebendo

o útero. O órgão transplantado deve ser muito bem selecionado para que o procedimento obtenha um resultado positivo, logo doadoras inadequadas e com órgãos de qualidade inferior devem ser excluídas do procedimento. Doadoras vivas que possuam alguma doença sistêmica, infertilidade ou subinfertilidade, displasia cervical ou endometrial, infecção por papillomavírus humano, miomas, adenomiomas, pólipos e adesões intrauterinas devem ser bem avaliadas antes da intervenção cirúrgica. Além disso, mesmo que o útero não seja um órgão considerado vital, o fato de o procedimento envolver uma extensa cirurgia, que traz riscos, também deve ser considerado na escolha. Para que o procedimento ocorra, a doadora já deverá estar na menopausa e ter tido uma gestação bem sucedida, assim como realizar acompanhamento psicológico. Somado a isso, uma terapia hormonal, com estrógeno e progesterona, deve ser iniciada para garantir que o órgão ainda seja capaz de realizar ciclosmenstruais adequadamente. Já a opção de receber o útero de pacientes falecidas, não apresentará, portanto, nenhum risco a doadora. A dissecação do órgão também será facilitada, mas o tempo de isquemia do órgão será maior, o que contribui para um prognóstico menor do transplante, visto que as chances de rejeição aumentarão. Atualmente, a escassez de pacientes falecidas que atendam às necessidades da receptora dificulta esse tipo de transplante.

c. Indicações para receptora

A potencial receptora do útero deverá ser portadora de algum fator de infertilidade e para ser submetida ao procedimento deverá estar ciente de todos os riscos e complicações que o transplante oferece. Esse procedimento será composto por no mínimo três cirurgias: uma para o transplante em si, seguida de uma cesariana para retirada do feto e, por último, uma histerectomia caso a receptora não queira ter um segundo filho gerado no órgão transplantado, visto que a mulher não pode permanecer com o órgão por mais de duas gestações. Isso se deve a extensa imunoterapia, que visa a imunossupressão, que a receptora deverá ser submetida para que o órgão não seja rejeitado.

d. Procedimento cirúrgico

Cirurgia do doador

A retirada do útero advindo do doador inicia-se com uma incisão na linha alba, desde o umbigo até a sínfise púbica. Desta forma, realiza-se a dissecação gradual das estruturas vasculares, deixando aproximadamente 10 cm das veias ovarianas e a retiram-se os vasos uterinos, bilateralmente, junto com um coto dos vasos ilíacos internos. As

fixações do útero são desfeitas, removendo o ligamento redondo, o peritoneu, o ligamento útero sacral. Nesta cirurgia, dissecam-se os vasos uterinos, que cruzam anteriormente o ureter e, liberando-os da parede pélvica lateral e do colo uterino, com o clampeamento dessas artérias. Outra fixação é desfeita, o ligamento sacro uterino, e a vagina é dissecada do útero 1 cm abaixo do fórnix uterino.

Preservação

Para que haja a preservação adequada, realiza-se a lavagem com soro fisiológica que contenha heparina. Posteriormente, assim como qualquer outro órgão, coloca-se no gelo até que seja feito o transplante.

Cirurgia do receptor

Para a recepção do útero, realiza-se uma incisão abaixo da cicatriz umbilical, na linha alba até a sínfise púbica. Após isso, separa-se a parede vaginal do útero e do reto. Disseca-se a artéria ilíaca externa em ambos os lados, para que após colocar o útero dentro da pelve na posição adequada anatomicamente, os vasos que nutrem e drenam este órgão são anastomosados nos vasos ilíacos externos. Utiliza-se a porção peritoneal do útero transplantado para fixação à bexiga, além disso, o útero é fixado com porções conservadas dos ligamentos retirados juntamente com o útero. É importante destacar que o útero perde toda a sua inervação, não sendo, portanto, possível a gestante sentir movimentos uterinos, assim como entrar em trabalho de parto.

e. Riscos do transplante

O órgão transplantado funciona como um corpo estranho no organismo do receptor e, à exceção de situações em que os tecidos são provenientes de gêmeos univitelinos, determina sempre uma reação de imunidade pelo hospedeiro. Essa resposta imunitária é confirmada pelo exame histológico do enxerto, que revela um infiltrado inflamatório invadindo progressivamente o órgão, determinando o aparecimento de um exsudado acompanhado de células. Essas células são capazes de induzir alterações importantes e provocar a destruição do enxerto. A reação de rejeição em virtude do transplante, no caso, o uterino, é um possível fator de risco. Tal reação é de hipersensibilidade do tipo IV, isto é, uma reação imunológica tardia que envolve principalmente a ação de linfócitos T e monócitos. Trata-se de uma reação específica, uma vez que determina uma memória imune celular, capaz de induzir rejeição mais rápida de um segundo enxerto proveniente do mesmo doador. Ademais, complicações cirúrgicas

também acontecem eventualmente no decorrer do processo do transplante. Tais complicações podem gerar problemas vasculares, por exemplo, o que pode levar a uma isquemia persistente do órgão transplantado e consequente necrose desse.

f. Transplantes já realizados

O primeiro transplante de útero realizado ocorreu em 2002 na Arábia Saudita. A mulher de 26 anos recebeu o órgão de uma doadora de 46 anos, que havia sido submetida a uma histerectomia e retirada de ovários devido à múltiplos cistos ovarianos. Após três meses de terapia hormonal, o órgão já apresentava ciclos menstruais espontâneos, mas seis meses após o transplante o órgão sofreu necrose teve que ser retirado. Em 2011 uma paciente, proveniente da Turquia, portadora de MRKH foi submetida ao segundo transplante realizado, tendo como doadora uma paciente de 21 anos falecida. O transplante também não foi bem sucedido. No ano seguinte, na Suíça, nove pacientes foram submetidas à operação, sendo todas de doadoras vivas. Dessas, duas tiveram que realizar a histerectomia, pois a artéria uterina de uma sofreu uma trombose e a outra apresentou infecções uterinas intratáveis. Em 2014 nasceu a primeira criança proveniente de um útero transplantado. Em 2016 o hospital das Clínicas em São Paulo foi o primeiro da América Latina a realizar o procedimento com uma paciente de 28 anos, que recebeu o órgão de uma doadora falecida.

g. Relato de caso

A primeira gestação e nascimento concedido pelo transplante de útero consolidam o procedimento como o primeiro tratamento real para o fator de infertilidade uterina (UFI). Neste caso, a receptora de 35 anos era portadora da Síndrome de Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser (MRKH) e, portanto, possuía ovários funcionantes e agenesia uterina e renal unilateral. Já a doadora voluntária de 61 anos, estava na menopausa há sete anos e havia abrigado duas gestações bem-sucedidas em seu útero. Assim, a doadora recebeu tratamento cíclico de progesterona e estrogênio antes do transplante, a fim de verificar a funcionalidade endometrial do útero. Desse modo, o transplante de útero foi realizado com sucesso pelo médico Mats Brännström da Universidade de Gotemburgo (Suécia) e drogas imunossupressoras foram utilizadas para evitar a rejeição do órgão.

Doze meses após a realização do procedimento, os embriões preparados por fertilização in vitro foram transferidos para o útero da receptora que ficou grávida nesta primeira tentativa. Na décima oitava semana de gestação, a biópsia cervical detectou um

episódio leve de rejeição, que foi tratado com corticoide intravenoso por 72 horas. Assim, até a trigésima sexta semana gestacional, a gravidez evoluiu normalmente, até que a paciente apresentou o quadro de pré-eclâmpsia. Ela foi internada e recebeu betametasona intravenosa para prevenir a síndrome do desconforto respiratório neonatal. Dessa forma, depois de repetidos resultados anormais para a cardiocografia (exame que avalia o bem-estar fetal), os médicos optaram pela realização da cesariana.

Em setembro de 2014, o bebê nasceu com 1,775 quilogramas, peso normal para o período gestacional, e com escore de Apgar (avalia a adaptação do recém-nascido à vida extrauterina) igual a nove, que indica perfeitas condições de saúde. Em abril de 2015, o menino, chamado Vicent, estava com cerca de oito quilogramas e apresentava um desenvolvimento normal. Este caso foi seguido de outros dois nascimentos bem-sucedidos.

2 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Desse modo, apesar dos benefícios do transplante de útero combinado à fertilização in vitro como a experiência de uma gravidez, a aproximação entre mãe e filho e a autonomia feminina, o procedimento configura-se como último recurso para o tratamento para AUFI. A viabilidade da receptora e da doadora, bem como as condições para a realização do transplante deve ser muito bem avaliada pelo médico e pela própria paciente, já que o procedimento ainda oferece riscos como transplante de um órgão não vital, rejeição do órgão, imunossupressão temporária e possível experiência traumática.

O entusiasmo a respeito desta técnica é grande no meio científico, ainda assim, mais estudos devem ser realizados para que haja redução dos efeitos deletérios à saúde das pacientes e para que se alcancem os prognósticos satisfatórios bem como a eficácia do procedimento e o aprimoramento da técnica utilizada nos transplantes uterinos.

REFERÊNCIAS

SILVA, Ana Flávia Garcia; CARVALHO, Luiz Fernando Pina. A meta-analysis on uterine transplantation: Redefining the limits of reproductive surgery. *Rev. Assoc. Med. Bras.*, São Paulo , v. 62, n. 5, p. 474-477, Aug. 2016.

BRÄNNSTRÖM, Mats et al. The Swedish uterus transplantation project: the story behind the Swedish uterus transplantation project. *Acta Obstetricia Et Gynecologica Scandinavica*. England, 94, 7, 675-679, July 2015. ISSN: 1600-0412.

GRYNBERG, M., AYOUBI, J.-M., BULLETTI, C., FRYDMAN, R. and FANCHIN, R. (2011), Uterine transplantation: a promising surrogate to surrogacy?. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1221: 47–53. doi: 10.1111/j.1749-6632.2011.05952.x

BORGES, M.; PIRES, M.; MONTEIRO, D. et al. Forma atípica da síndrome de Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser com malformação renal e displasia cervicotorácica (associação de MURCS). *Rev. Bras. Ginecol. Obstet.* vol.34 no.3 Rio de Janeiro Mar. 2012

LEFKOWITZ, A., EDWARDS, M. AND BALAYLA, J. (2012), The Montreal Criteria for the Ethical Feasibility of Uterine Transplantation. *Transplant International*, 25: 439–447

PRADHAN, M; SHAO, Y. Emergency Peripartum Hysterectomy as Postpartum Hemorrhage Treatment: Incidence, Risk factors, and Complications. *J Nepal Med Assoc.* Jan, 2014.

JOHANNESSON, L; JARVHOLM, S. Uterus transplantation: current progress and future prospects. *Int J Womens Health*, v.8, p. 43-51, 2016.

DIAZ-GARCIA C. et al. First report on fertility after allogeneic uterus transplantation. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2010;89(11):1491–1494.