



# **Transplante de Útero: uma revisão da literatura**

**Inês Raquel Vaz Brito**

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em  
**Medicina**  
(mestrado integrado)

Orientador: Prof. Doutor Renato Alexandre Silva Martins

**fevereiro de 2024**

# Transplante de Útero: uma revisão da literatura

## **Declaração de Integridade**

Eu, Inês Raquel Vaz Brito, que abaixo assino, estudante com o número de inscrição 42115 de Medicina da Faculdade de Ciências da Saúde, declaro ter desenvolvido o presente trabalho e elaborado o presente texto em total consonância com o **Código de Integridades da Universidade da Beira Interior**.

Mais concretamente afirmo não ter incorrido em qualquer das variedades de Fraude Académica, e que aqui declaro conhecer, que em particular atendi à exigida referência de frases, extratos, imagens e outras formas de trabalho intelectual, e assumindo assim na íntegra as responsabilidades da autoria.

Universidade da Beira Interior, Covilhã 06 /02 /2024

# Transplante de Útero: uma revisão da literatura

## **Dedicatória**

Aos meus pais.

# Transplante de Útero: uma revisão da literatura

## **Agradecimentos**

A dissertação de mestrado constitui a concretização de uma das etapas finais do período universitário enquanto estudante. Com o aproximar do fim daquele que foi um percurso de crescimento e aprendizagem, compete-me agradecer aqueles que, de uma forma ou de outra, foram fundamentais nesta fase da minha vida.

Ao Dr. Renato Martins, pela orientação, disponibilidade e ajuda ao longo da realização da minha dissertação de mestrado. À Faculdade de Ciências da Saúde pela formação académica e crescimento pessoal e profissional.

Aos meus pais e irmão, pelo amor, apoio e compreensão incondicional. À restante família, em especial aos meus avós, pelo carinho e amizade.

Aos meus amigos, de sempre e aqueles que a faculdade me proporcionou, pela amizade e momentos partilhados.

O meu profundo agradecimento a todos.

# Transplante de Útero: uma revisão da literatura

## Resumo

A infertilidade é definida pela Organização Mundial de Saúde como a incapacidade de conseguir uma gravidez clínica após 12 meses de relações sexuais desprotegidas. Ao longo dos anos, com o intuito de ultrapassar diversas causas de infertilidade e, em última instância, alcançar uma gravidez, as técnicas de Reprodução Medicamente Assistida (RMA) têm sido desenvolvidas e aprimoradas. Porém, a infertilidade por fator uterino (IFU), caracterizada pela ausência congênita ou adquirida do útero ou presença de um útero não funcional, que impossibilita, de forma permanente, a gestação e descendência de origem biológica, permanece a principal causa de infertilidade feminina sem tratamento.

Nas últimas décadas, a investigação com recurso a modelos animais e ensaios clínicos, a par dos avanços científicos no campo da cirurgia reprodutiva, permitiram a introdução do transplante de útero (TxU) enquanto tratamento da IFU. O TxU restitui a anatomia reprodutiva e, dessa forma, possibilita a gravidez e a oportunidade de experienciar a gestação e alcançar a maternidade.

Atualmente, o TxU é unicamente realizado em mulheres com IFU, sendo possível a utilização de dadoras vivas ou *post-mortem*. A seleção rigorosa da recetora e da dadora é um passo essencial para maximizar o sucesso do TxU e minimizar os riscos associados. De momento, a laparotomia é a abordagem clássica utilizada na histerectomia da dadora e na reimplantação do enxerto na recetora. As complicações relacionadas com o procedimento são descritas com base na classificação de Clavien-Dindo e estão, sobretudo, associadas aos procedimentos cirúrgicos. Em relação à descendência, de acordo com os dados publicados até ao momento, os valores da escala de Apgar, peso à nascença e desenvolvimento, têm sido normais.

Assim, o TxU assume relevância clínica por ser um possível tratamento da IFU e, portanto, uma alternativa à adoção e gestação de substituição que, por diversas razões, poderão ser opções inviáveis para as mulheres. Embora subsistam desafios éticos e médicos, o progresso alcançado até ao momento destaca o potencial do TxU que tem modificado a ideia de que a IFU é absoluta e permanente.

## **Palavras-chave**

Infertilidade; fator uterino; cirurgia reprodutiva; transplante; útero



## Abstract

As defined by the World Health Organization, infertility is the failure to achieve pregnancy after 12 months or more of regular unprotected sexual intercourse. To overcome some of the causes of infertility and achieve successful pregnancies, Medically Assisted Reproduction (MAR) techniques have been developed and perfected throughout the years. However, uterine factor infertility (UFI), characterized by congenital or acquired lack of a uterus or the presence of a non-functional uterus, permanently making pregnancy and offspring of biological origin impossible, remains the main cause of untreated female infertility.

In the last few decades, research using animal models, clinical trials and several scientific advances in reproductive surgery have led to the introduction of uterine transplantation (UTx) as a possible treatment for UFI. UTx restores reproductive anatomy, thus enabling the opportunity to experience pregnancy, gestation, and biological motherhood.

Nowadays, UTx is only carried out on women with UFI and both living and *post-mortem* donors can be used. A rigorous recipient and donor selection is an essential step in maximising success and reducing associated risks. At the moment, laparotomy is the classic approach used for donor hysterectomy and graft reimplantation in the recipient. Complications related to the procedure, described using the Clavien-Dindo classification, are mainly associated with surgical procedures. According to data published so far, Apgar scores, birth weight and development of the offsprings have been normal.

UTx is, thus, clinically relevant to treat UFI and therefore, an alternative to adoption and surrogacy, which, for different reasons, may not be viable options for women. Although ethical and medical challenges remain, the progress so far highlights the potential of UTx and is changing the idea that UFI is an absolute and permanent condition.

## **Keywords**

Infertility;uterine factor;reproductive cirurgy;transplant;uterus

# Transplante de Útero: uma revisão da literatura

# Índice

<b>1. Introdução</b>	1
<b>2. Objetivos</b>	3
<b>3. Materiais e Métodos</b>	4
<b>4. Infertilidade Feminina</b>	5
4.1. Conceitos e Definições	5
4.2. Epidemiologia e Etiologia	5
4.2.1. Infertilidade por Fator Uterino	6
<b>5. Transplante de Útero</b>	9
5.1. Perspetiva Histórica	9
5.2. Avaliação e Seleção das Dadoras e Recetoras	9
5.3. Fertilização <i>in vitro</i>	11
5.4. Preparação do Endométrio	11
5.5. Técnica Cirúrgica	12
5.5.1. Cirurgia da Dadora	12
5.5.2. Preservação e Preparação do Enxerto	13
5.5.3. Cirurgia da Recetora	14
5.6. Imunossupressão e Medicação Profilática	14
5.7. Diagnóstico de Rejeição do Enxerto	15
5.8. Resultados, Complicações e Riscos	15
5.9. Considerações Éticas	17
5.9.1. Acesso e Financiamento do Transplante de Útero	17
5.9.2. Importância da Maternidade e Vivência da Gestação	18
5.9.3. Dadoras Vivas <i>vs</i> Dadoras <i>Post-mortem</i>	18
5.9.4. Fármacos Imunossupressores e Profiláticos	19
<b>6. Discussão</b>	20
<b>7. Conclusão e Perspetivas Futuras</b>	24
<b>8. Referências Bibliográficas</b>	26

# Transplante de Útero: uma revisão da literatura

## **Lista de Figuras**

Figura 1 – Classificação das anomalias dos ductos Müllerianos pela American Society of Reproductive Medicine, 1988.

Figura 2 – Visão geral da técnica cirúrgica.

# Transplante de Útero: uma revisão da literatura

## **Lista de Tabelas**

Tabela 1 – Causas da infertilidade por fator uterino e prevalências estimadas.

Tabela 2 – Resumo dos dados, até 2019, sobre o sucesso cirúrgico do TxU (SC), taxa de complicações pós-operativas na dadora viva (CDV) e taxa de complicações pós-operativas em recetoras com enxertos viáveis (CR).

# Transplante de Útero: uma revisão da literatura

## Lista de Acrónimos

IFU	Infertilidade por Fator Uterino
MRKH	Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser
OMS	Organização Mundial de Saúde
RMA	Reprodução Medicamente Assistida
TxU	Transplante de Útero
FIV	Fertilização <i>in vitro</i>
DES	Dietilestilbesterol
DV	Dadora viva/dadoras vivas
DP	Dadora <i>post-mortem</i> /dadoras <i>post-mortem</i>
RM	Ressonância Magnética
DGS	Direção Geral de Saúde
TC	Tomografia Computorizada
HPV	Vírus do Papiloma Humano
THS	Terapêutica Hormonal de Substituição
CMV	Citomegalovírus
GnRH	Hormona Libertadora de Gonadotrofinas
CMI	Cirurgia Minimamente Invasiva
MMF	Micofenolato de Mofetil
AAS	Ácido Acetilsalicílico
IV	Intravenoso



## 1. Introdução

A infertilidade é considerada uma doença do sistema reprodutivo que se define pela ausência de gravidez clínica após 12 meses de relações sexuais regulares e sem uso de contraceção (1,2). Atualmente, o impacto multidimensional da infertilidade com implicação no bem-estar emocional, social e psicológico da paciente é inquestionável, pelo que se torna premente expandir o conhecimento sobre as causas de infertilidade e investigar novas opções potencialmente terapêuticas com o propósito de assegurar o direito a um estado máximo de saúde física e mental, tal como defendido pela Organização Mundial de Saúde (OMS) (1). Adicionalmente, explorar a infertilidade com enfoque na acessibilidade a serviços de medicina reprodutiva e alternativas terapêuticas que assegurem o acesso à saúde reprodutiva e os direitos reprodutivos estão em conformidade com os objetivos 3 – Saúde de Qualidade – e 5 – Igualdade de Género – do desenvolvimento sustentável para 2030.

Os dados epidemiológicos sobre a infertilidade não são completamente conhecidos, sendo algo heterogêneos na literatura atual. Ainda assim, é amplamente reconhecido que a infertilidade apresenta uma prevalência tendencialmente crescente (3). Os dados disponíveis estimam que os fatores femininos possam explicar a infertilidade de um casal até cerca de 65% dos casos (4) e que a infertilidade por fator uterino (IFU) afeta cerca de 2,1-16,7% das mulheres inférteis (5).

A IFU caracteriza-se pela ausência congênita ou iatrogénica do útero ou, havendo útero, este é anómalo pela existência de um defeito congénito parcial ou uma deficiência adquirida, quer funcional quer anatómica (5,6). A histerectomia enquanto tratamento de patologias malignas ou benignas, tais como cancro do colo do útero ou do endométrio, sarcoma uterino, leiomioma e hemorragias *major* no pós-parto, é a principal causa de ausência adquirida de útero, ao passo que a síndrome de Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser (MRKH) explica a maior parte dos casos de ausência congénita do útero (6,7). A existência de malformações congénitas, tais como útero septado, unicórnio ou bicórnio e/ou a presença de defeitos adquiridos como adenomiose ou adesões intrauterinas alteram a anatomia uterina e, por conseguinte, a sua capacidade funcional. As técnicas de reprodução medicamente assistida (RMA) são insuficientes na IFU, tornando-a a principal causa de infertilidade feminina sem tratamento.

A inovação tecnológica aliada a uma maior compreensão sobre diversos aspetos do transplante de órgãos sólidos permitiu, nos últimos anos, a evolução da cirurgia reprodutiva, nomeadamente do transplante de útero (TxU) que, não possuindo um propósito *life-saving*, tem elevada importância clínica por emergir enquanto opção terapêutica nos casos de IFU, proporcionando o total poder genético, gestacional, legal e social da parentalidade (8). Assim, com o intuito de alcançar a maternidade, o TxU é uma alternativa à adoção e gestação de substituição.

## Transplante de Útero: uma revisão da literatura

De uma forma simplificada, o TxU é um procedimento cirúrgico que integra os princípios da transplantação de órgãos sólidos e as técnicas de RMA com o propósito de restaurar a fertilidade e, por conseguinte, melhorar a qualidade de vida da mulher. As primeiras publicações sobre o TxU datam dos anos 60, em que o TxU era proposto como tratamento da infertilidade devido a fator tubário. Por essa razão, o primeiro TxU, realizado num cão por Eraslan *et al*, incluía as tubas uterinas (9). Após o primeiro TxU humano infrutífero no final do século XX (10), foram realizados diversos ensaios clínicos em modelos animais e humanos com a intenção de aprimorar e otimizar a técnica cirúrgica e melhorar os resultados do TxU. Atualmente, é conhecida a eficácia do TxU, com o registo do primeiro nascimento de um nado-vivo em 2014, na Suécia (11).

## 2. Objetivos

Nos últimos anos tem-se assistido a crescentes avanços científicos no campo da cirurgia reprodutiva, nomeadamente em relação ao transplante de útero. De facto, este procedimento experimental e inovador surge como uma opção terapêutica viável nos casos de infertilidade devido a fator uterino. Nesse sentido, através da realização desta revisão da literatura pretendo:

- Abordar, de forma sucinta, o tema da infertilidade feminina enquanto doença do sistema reprodutivo com prevalência crescente, com enfoque na infertilidade por fator uterino.
- Analisar a atual evidência científica sobre o transplante de útero e apresentar os aspetos mais relevantes.
- Aprofundar os conhecimentos sobre o transplante de útero enquanto potencial tratamento da infertilidade devido a fator uterino como alternativa à adoção e gestação de substituição.

### **3. Materiais e Métodos**

O presente trabalho consiste numa revisão da literatura científica e artigos de revisão sobre o transplante de útero. Para a sua realização recorreu-se, entre janeiro e setembro de 2023, às bases de dados PubMed e Google Scholar com o intuito de identificar e selecionar as publicações mais relevantes e apropriadas ao tema.

No decorrer da pesquisa foram utilizadas as palavras-chaves “Uterus transplantation”, “Uterine transplantation”, “Reproductive Surgery”, “Female Infertility” e “Uterine Factor” em combinações diversas. Após leitura e análise dos respetivos títulos e resumos, foram selecionados artigos de investigação e revisão escritos em inglês. Não foi estabelecida qualquer restrição em relação ao ano de publicação, porém foi dada primazia às publicações mais recentes. De forma a complementar a informação obtida foram consultadas normas da Direção-Geral da Saúde, o Diário da República, a 8ª edição do livro “Beckmann and Ling's Obstetrics and Gynecology”, trabalhos académicos e ainda incluídas certas referências bibliográficas consideradas pertinentes dos artigos previamente selecionados.

Deste modo, resultou uma revisão com um total de 83 referências bibliográficas.

## 4. Infertilidade Feminina

### 4.1. Conceitos e Definições

Abordar o tema da infertilidade implica, necessariamente, esclarecer conceitos que com ele se relacionam. Em 2017, o *International Glossary on Infertility and Fertility Care* foi atualizado de forma a estabelecer definições universais em relação à temática da fertilidade e infertilidade com o intuito de facilitar e uniformizar a intercomunicação.

A definição atual de infertilidade encara-a como uma doença do sistema reprodutivo feminino ou masculino que dificulta o processo de reprodução do indivíduo, independentemente da existência de um parceiro (1,2). Do ponto de vista clínico e segundo a OMS, o diagnóstico de infertilidade surge quando não se alcança uma gravidez clínica após 12 meses de relações sexuais regulares e sem uso de contraceção (1,2). O termo subfertilidade deve ser usado como um conceito permutável de infertilidade, já que se considera que não define um estado distinto ou menos severo que um diagnóstico de infertilidade (2). Todavia, é preferível a utilização do termo infertilidade aquando da avaliação e diagnóstico de um casal (2). As causas de infertilidade podem ser femininas, masculinas ou indeterminadas (5). A infertilidade feminina resulta da existência de fatores femininos que concorrem para a doença, tais como: distúrbios ovulatórios, redução da reserva ovárica, anomalias anatómicas, endócrinas, genéticas, funcionais ou imunológicas do sistema reprodutivo, doença crónica ou condições sexuais incompatíveis com o coito (2).

A fecundabilidade é definida como a probabilidade de, num ciclo menstrual, uma mulher, com exposição adequada a espermatozoides e sem a utilização de contraceção, engravidar (2,12).

### 4.2. Epidemiologia e Etiologia

O conhecimento sobre a epidemiologia da infertilidade a nível mundial, regional e nacional é crucial para uma correta perceção sobre a sua magnitude e impacto, de forma a desenvolver políticas de saúde apropriadas e minimizar ou, se possível, suprimir os fatores de riscos e consequências da infertilidade (1,13). Porém, os dados disponíveis na literatura são heterogéneos pelo que não é possível apresentar com confiança valores epidemiológicos em relação à infertilidade e às suas causas.

Ainda assim, segundo dados de um relatório da OMS publicado em 2023, 1 em cada 6 indivíduos é infértil (1). A prevalência mundial é aproximadamente 12.6% (1) e em Portugal estima-se que seja 9-10% (14). De um modo geral, pode afirmar-se que a prevalência da infertilidade feminina aumenta com a idade, devido à redução da quantidade e qualidade dos oócitos (15). De facto, a fecundabilidade na mulher jovem e saudável é, aproximadamente, 20-25%, contudo este valor reduz com a idade (4).

## Transplante de Útero: uma revisão da literatura

Em cerca de 85% dos casais é possível a identificação de uma doença ou anormalidade fisiológica como causa da infertilidade. Nos restantes 15%, a causa de infertilidade não é conhecida e, por essa razão, é denominada infertilidade indeterminada (16). Nos casos em que se estabelece uma causa, os fatores femininos poderão estar envolvidos até 65% dos casos (4). Contudo, na maioria das vezes, as causas da infertilidade são uma combinação de diferentes fatores (17). A determinação da etiologia da infertilidade é um passo elementar na avaliação de uma mulher infértil, uma vez que tem implicações na abordagem terapêutica.

### 4.2.1. Infertilidade por Fator Uterino

A IFU é um exemplo de infertilidade feminina no qual há ausência congénita ou iatrogénica do útero ou, havendo útero, este é anómalo pela existência de um defeito congénito parcial ou uma deficiência adquirida, quer funcional quer anatómica (5,6). Sallée *et al* publicaram, em 2022, uma revisão sistemática na qual concluíram que a informação disponível sobre a prevalência da IFU é escassa e a existente muito díspar. Todavia, observaram que a IFU explica entre 2,1-16,7% da infertilidade feminina (5).

Do ponto de vista etiológico, a IFU pode ser adquirida ou congénita (Tabela 1) (18).

Tabela 1 – Causas da infertilidade por fator uterino e prevalências estimadas. Adaptado de (19).

Causa	Prevalência (%)	Causa específica de infertilidade (%)	Congénito (C) ou adquirido (A)
Leiomioma	21-26	40	A
Histerectomia (leiomioma)	1-1,5	100	A
Útero arqueado	1,3-6,2	17,3	C
Adesões intrauterinas	1-2	70	A
Útero septado	0,8-1,4	38	C
Útero bicórnio	0,7-1,3	37,5	C
Histerectomia ( <i>peripartum</i> )	0,04-1,25	100	A
Útero unicórnio	0,3-0,5	56,3	C
Útero didelfo	0,1-0,3	40	C
Hipoplasia uterina	0,038	100*	C
Agenesia uterina (MRKH)	0,0002	100	C
Histerectomia (cancro do colo do útero)	0,00004-0,0001	100	A

\*Provavelmente perto de 100% (estimativa baseada apenas em relatos de casos clínicos).

## Transplante de Útero: uma revisão da literatura

O leiomioma é a principal causa de IFU adquirida, quer pela distorção anatômica do útero quer pela eventual necessidade de histerectomia (9,19). As adesões intrauterinas podem ser iatrogênicas ou surgir no decorrer de infecções uterinas que, quando não tratadas, resultam em infertilidade (20). A histerectomia *peripartum* é, em geral, realizada devido a hemorragia obstétrica grave por placentação invasiva ou atonia ou ruptura uterina (20). O cancro do colo do útero constitui a neoplasia ginecológica mais frequente a nível mundial cujo tratamento, em estadios avançados, implica a execução de histerectomia (20). Durante a infância e/ou idade adulta jovem, a radioterapia na região pélvica, no contexto de outras doenças oncológicas, causa redução irreversível do tamanho do útero associado a fibrose e alterações da vascularização o que se traduz em altas taxas de abortos espontâneos e infertilidade (20).

A IFU congénita resulta de anomalias na formação ou fusão dos ductos Müllerianos – estruturas responsáveis pela organogénese dos 2/3 superiores da vagina, colo do útero, útero e tubas uterinas – durante a fase embrionária (18,21). A prevalência das malformações congénitas não é totalmente conhecida, porém estima-se que afete, aproximadamente, 7,3% das mulheres inférteis e 16,7% das mulheres com abortos de repetição (19,20).

De forma a restabelecer a fertilidade, em alguns casos são realizadas cirurgias de correção dos defeitos congénitos ou adquiridos da cavidade uterina (16) porém por vezes não é suficiente ou, em casos mais severos, com persistência sintomatológica, é realizada histerectomia (22) e, por essa razão, a mulher mantém-se infértil.

Em 1988, a *American Society of Reproductive Medicine* publicou um sistema de classificação para a IFU congénita decorrente de anomalias dos ductos Müllerianos (Figura 1). Em 2013, o grupo de trabalho CONUTA propôs um novo sistema de classificação, no entanto a sua relevância na prática clínica necessita ainda de ser comprovada (23).

De acordo com esta classificação, as anomalias de tipo I resultam da hipoplasia ou agenesia da vagina, colo do útero, fundo do útero, tubas uterinas ou uma combinação destas estruturas. As anomalias de tipo II, III e IV decorrem da falha da fusão dos ductos Müllerianos, sendo que o tipo II engloba as variantes do útero unicórnio, o tipo III inclui anomalias que advêm da falha completa na fusão dos ductos, originando o útero didelfo, e as anomalias tipo IV ocasionam os úteros bicórnios, devido à falha incompleta da fusão dos ductos. As anomalias V e VI derivam de uma falha na reabsorção do septo após a fusão dos ductos Müllerianos, sendo que o tipo V corresponde ao útero septado e o tipo VI ao útero arqueado, que possui o miométrio com maior espessamento no fundo do útero, sem septo. Por fim, o tipo VII resulta do efeito teratogénico do dietilestilbesterol (DES) que origina um útero pequeno com um endométrio fino e irregular em forma de T, sendo raro atualmente (21).

Segundo a revisão de Saravelos *et al*, a anomalia uterina mais frequente é o útero arqueado, seguido do útero septado e bicórnio (24). O útero arqueado tem, em geral, pouco impacto na

fertilidade (18). O útero septado e bicórnio associam-se a elevadas taxas de infertilidade e abortos espontâneos (18,22).

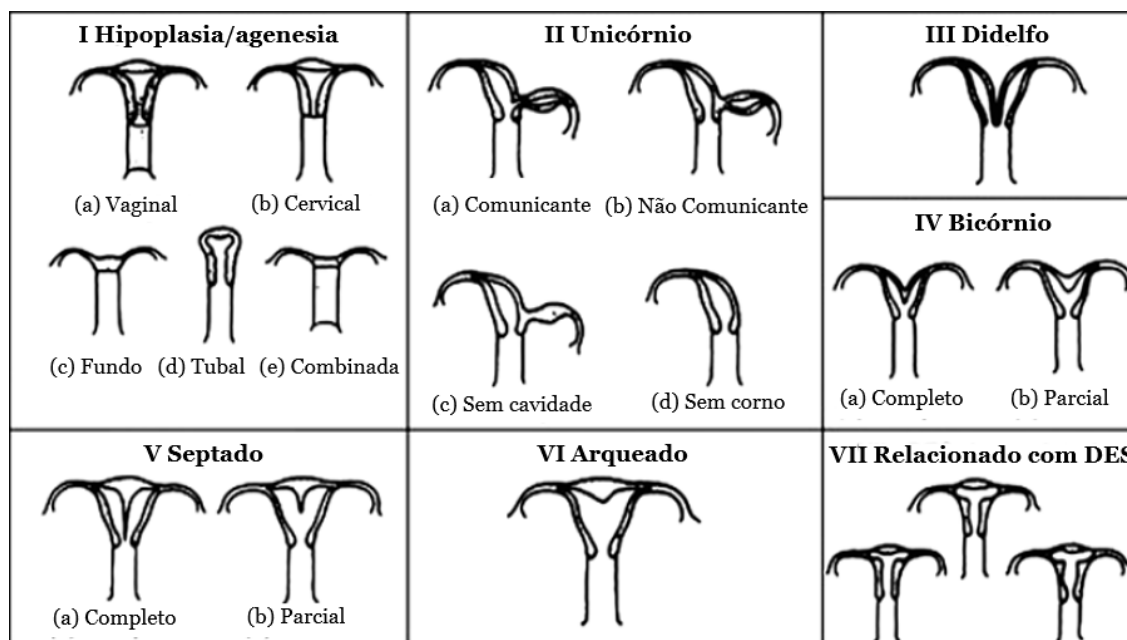


Figura 1 - Classificação das anomalias dos ductos Müllerianos pela *American Society of Reproductive Medicine*, 1988. \*Úteros podem ser normais ou ter várias formas anormais. \*\* Pode ter dois cérvixes distintos. DES = dietilestilbesterol. Adaptado de (21,25).

A síndrome MRKH é a condição médica mais prevalente nas mulheres que realizam TxU (6,26). Estima-se que, atualmente, afete 1 em cada 4500-5000 nados-vivos do sexo feminino (27-30). Esta síndrome pertence às anomalias congénitas do tipo I: hipoplasia/agenesia e caracteriza-se pela agenesia ou aplasia do útero e dos 2/3 superiores da vagina em mulheres com cariótipo (46, XX), função ovárica normal e desenvolvimento dos caracteres sexuais secundários (28-30). A síndrome MRKH pode ser classificada em tipo I, quando se verifica a completa aplasia uterovaginal de forma isolada, e tipo II, quando a aplasia uterovaginal é incompleta e/ou associada a anomalias extragenitais (28-30). Nestas situações, as anomalias renais são as mais frequentes, ~30-40% (27-29), seguidas das anomalias esqueléticas, em especial do esqueleto axial, ~10-40% (30). Defeitos na audição e anomalias cardíacas são igualmente possíveis, mas de forma mais rara, <5% (30). Apesar da maioria dos casos ser esporádica, já foram descritos casos familiares (28,29). Geralmente, a investigação e subsequente diagnóstico surge no contexto de amenorreia primária (28-31) mas podem estar presentes outros sintomas como dor abdominal cíclica e dispareunia/apareunia (30,31). É possível restaurar a função sexual através da formação de uma neovagina por via cirúrgica, porém não satisfaz as necessidades reprodutivas (9). A avaliação destas mulheres deve incluir exame objetivo ginecológico e exames complementares de diagnóstico, incluindo ecografia transvaginal/transabdominal, ressonância magnética (RM) pélvica, ecografia e/ou RM renal, análises bioquímicas e cromossômicas (30).

## 5. Transplante de Útero

### 5.1. Perspetiva Histórica

As primeiras publicações sobre o TxU remontam aos anos 60 (9,32). Porém, foi em 2000, na Arábia Saudita, que Fageeh *et al* realizaram o primeiro TxU humano numa mulher de 26 anos previamente hysterectomizada, recorrendo a uma dadora viva (DV) (10). O enxerto não sobreviveu devido a um défice estrutural no suporte do útero com subsequente trombose e prolapso do enxerto (10).

Entre a realização do primeiro e do segundo TxU no ser humano, com o intuito de aprimorar e otimizar várias etapas da técnica cirúrgica e melhorar os resultados do TxU, foram realizados vários estudos em modelos animais, cada vez mais complexos e semelhantes ao ser humano do ponto de vista anatómico. A investigação em modelos animais de TxU autólogo ou singénico permitiu avaliar os resultados da cirurgia do TxU. Os episódios de rejeição e efeitos da imunossupressão foram estudados através de modelos de TxU alogénico (33). O primeiro TxU bem-sucedido em modelos animais ocorreu através de um transplante singénico em ratos, realizado por El-Akouri *et al* em 2003 (34). O TxU autólogo e alogénico foi igualmente realizado em modelos animais de maior porte, como a ovelha e o porco, com sobrevivência do enxerto (35–38). Estudos com primatas não humanos mostraram a necessidade de recorrer a técnicas de RMA após o TxU para aumentar a probabilidade de alcançar uma gravidez clínica (32,39,40). Apesar de em número limitado, foram realizados estudos de investigação pré-clínica em seres humanos, alguns dos quais demonstraram a tolerância uterina à isquemia e a possibilidade de se recorrer a DV por ser possível a obtenção de pedículos vasculares grandes o suficiente durante a hysterectomia (41–44).

Ozkan *et al*, em 2011, foram responsáveis pelo segundo TxU numa mulher de 21 anos com síndrome MRKH (45). A dadora estava em morte cerebral. Verificou-se a restituição da menstruação e, 9 anos depois, o registo de uma gravidez clínica (46). Este caso permitiu concluir a exequibilidade da utilização de úteros de dadoras *post-mortem* (DP).

Em 2014, no contexto do ensaio clínico sueco de Brännström *et al*, registou-se o primeiro nascimento de um bebé após TxU (11). Este acontecimento comprovou o papel do TxU como opção terapêutica na IFU e a possibilidade de recorrer a úteros de DV pós-menopáusicas. Desde este acontecimento, já foram publicados vários artigos a reportar nascimentos em diversos países graças ao TxU.

### 5.2. Avaliação e Seleção das Dadoras e Recetoras

A seleção rigorosa da recetora e da dadora é um passo essencial para maximizar o sucesso do TxU e minimizar os riscos associados (26). De uma forma geral, a avaliação implica a realização

## Transplante de Útero: uma revisão da literatura

de entrevistas, exame objetivo e exames complementares imagiológicos e laboratoriais (47). O critério *major* de compatibilidade é o sistema ABO (47). No TxU, a utilização de DV e DP são opções possíveis (48). A maioria dos casos relatados recorreram a DV.

As DV são, tipicamente, mulheres que já completaram os seus objetivos do ponto de vista gestacional e, por essa razão, têm idade superior às DP (49). A utilização de DV permite realizar, previamente ao TxU, uma avaliação médica completa e rigorosa (26,48). Deve ser excluída a existência de displasia cervical e/ou positividade para o vírus papiloma humano (HPV), hiperplasia endometrial, anomalias uterinas, leiomiomas, pólipos ou sinequias intrauterinas (49). De forma a excluir as anomalias uterinas sugere-se a realização de tomografia computadorizada (TC) abdominal (48). Para avaliar a irrigação pélvica recomenda-se angiografia-TC ou RM em fase venosa (49). É importante ter em conta que, devido ao défice de estrogénio, o útero da DV pós-menopáusica é atrófico e possui vasos ateroscleróticos, portanto é aconselhado iniciar terapêutica hormonal de substituição (THS), pelo menos, 3 meses antes da histerectomia (48–50). Devido aos riscos relacionados com a cirurgia e o impacto do procedimento na DV é fundamental realizar uma avaliação psicológica e excluir antecedentes pessoais de patologia psiquiátrica (47–49), assegurando também a sua capacidade para fornecer o consentimento informado.

Optar pela utilização de DP é a única alternativa quando não há uma DV voluntária (48). A maioria das DP está em morte cerebral e tem idade inferior a 30 anos, sem antecedentes obstétricos e/ou ausência de avaliação prévia do seu potencial fértil (48). A morte cerebral associa-se a um estado pró-inflamatório que pode condicionar o sucesso do TxU, pelo que tem sido proposto fazer-se tratamento com esteroides e hormonal antes da histerectomia (51). A avaliação recomendada inclui a obtenção de história médica através de registos médicos e entrevistas a familiares, a realização de testes serológicos incluindo o estudo da infeção por citomegalovírus (CMV) e infeções transmissíveis assim como exames imagiológicos, nomeadamente ecografia, TC e RM pélvica para identificar possíveis anomalias vasculares ou uterinas (49,52).

Tal como mencionado anteriormente, o TxU é a única opção terapêutica para a IFU, portanto pacientes geneticamente mulheres em idade fértil com função e reserva ovárica normal e diagnóstico de IFU são potenciais candidatas (6,9,26,47). Isto é, mulheres com ausência de útero de causa congénita (síndrome MRKH) ou adquirida (histerectomia devido a doenças malignas, leiomioma ou hemorragia obstétrica), ou com um útero não funcional (22). Nas situações em que o útero está presente deve ser assegurado que a potencial recetora não consegue engravidar através de técnicas de RMA antes de se ponderar o TxU (6). A avaliação psicossocial é de extrema importância e deve abranger a paciente e o/a parceiro/a de forma a aferir a capacidade do casal para cuidar, educar e acompanhar uma criança (8). Adicionalmente, deve ser realizada uma avaliação médica de forma a excluir a existência de doenças ou fatores de risco que dotem a paciente de elevado risco cirúrgico, nomeadamente anomalias extragenitais em pacientes portadoras da síndrome MRKH (26,47). Denoto que apesar de ter sido proposto

incluir pacientes entre os 20 e 45 anos, o intervalo de idade fértil é variável entre ensaios clínicos, porém a convicção que o mesmo deve potencializar o sucesso do TxU e ser adequado a cada país é transversal a todos eles (8). Segundo a Norma 004/2011 da Direção Geral de Saúde (DGS) “Conduta em Infertilidade”, a taxa de gravidez após a FIV diminui à medida que a idade do parceiro feminino aumenta, sendo muito significativo após os 40 anos com a probabilidade de obter um parto inferior a 6%, e abaixo dos 2% aos 44 anos (53). Assim sendo, para o caso de Portugal, infere-se que o TxU deverá ser realizado a mulheres entre os 20 e 40 anos. A estabilidade emocional, competência mental e suporte social devem ser igualmente averiguados (9,49). A obtenção do consentimento informado é igualmente obrigatória.

### **5.3. Fertilização *in vitro***

Com o objetivo de reduzir o risco de gravidez ectópica, o TxU não inclui o transplante das tubas uterinas pelo que o útero transplantado não tem contacto com as tubas uterinas da recetora (6,26). Por conseguinte, a FIV é um passo obrigatório e é realizado, na maioria dos casos, previamente à cirurgia de transplantação com o propósito de assegurar que há potencial de fertilização e desenvolvimento do embrião, para além de reduzir a exposição dos oócitos em maturação a fármacos imunossupressores com potenciais efeitos tóxicos (6). Todavia, um ensaio clínico alemão mostrou que, em alguns casos, é possível protelar a realização da FIV para depois do transplante (54). De forma a reduzir o risco de síndrome de hiperestimulação ovárica, a estimulação ovárica é, em geral, conseguida através da implementação de protocolos de curta duração com antagonistas da hormona libertadora de gonadotrofinas (GnRH) e *trigger* de agonistas de GnRH (55). No ensaio clínico de Brännström *et al*, o procedimento foi realizado 6-18 meses antes do transplante (11). Em geral, são realizados entre 1 a 3 ciclos de FIV de forma a obter 8-10 embriões que serão criopreservados (6). Com o intuito de monitorizar o crescimento folicular, é recomendado o doseamento dos níveis de estradiol uma vez que a posição mais cranial dos ovários em mulheres com síndrome MRKH dificulta a sua visualização na ecografia transvaginal (55). Habitualmente, recorre-se às vias transvaginal ou transabdominal para a obtenção dos oócitos (55). Brännström *et al* esperaram 12 meses após a transplantação para realizar a transferência do embrião (11), porém ensaios clínicos mais recentes têm encurtando esse período de tempo com obtenção de bons resultados, como foi o caso de uma equipa nos Estados Unidos da América que esperou apenas 6 meses (56).

### **5.4. Preparação do Endométrio**

A preparação do endométrio deve ser realizada antes da transferência do embrião e de forma programada e sincronizada com o dia da transferência do embrião. Para tal, é realizado um ciclo de estradiol exógeno durante duas semanas, ao qual se associa progesterona quando a espessura do endométrio for superior a 7mm (55). A preparação pode basear-se, por outro lado, num ciclo natural após a restituição espontânea da menstruação (55). De salientar que ambas as abordagens demonstraram sucesso pelo que, atualmente, qualquer uma das alternativas é aceitável, não existindo qualquer preferência ou recomendação específica (55). Adicionalmente,

deve ser realizada histeroscopia ou ecosonografia com infusão salina com o intuito de confirmar a existência de uma cavidade uterina normal para a implantação do embrião, já que é possível a formação de pólipos no período pós-transplantação (6).

### **5.5. Técnica Cirúrgica**

Nesta secção será descrito o procedimento cirúrgico tradicional assim como mencionadas algumas anotações sobre avanços mais recentes. O procedimento inclui a histerectomia da dadora e subsequente preservação e preparação do útero e o transplante para a recetora.

#### **5.5.1. Cirurgia da Dadora**

A técnica cirúrgica da histerectomia é relativamente constante em relação ao tipo de dadora (47,48). Todavia, a cirurgia na DP não requer o rigor e a cautela da intervenção a uma DV, portanto, a incisão é maior, sem necessidade de preservar os ureteres; e a cirurgia é mais radical porque, em geral, removem-se, de uma só vez, diferentes órgãos para transplante (47,48). O procedimento na DV é complexo devido às variações anatómicas, múltiplas interconexões e difícil acesso aos vasos, em especial às veias uterinas profundas, e proximidade a estruturas importantes como os ureteres, que acarreta um risco considerável de complicações (6). A abordagem tradicional consiste na laparotomia, com uma incisão medial desde a cicatriz umbilical até ao osso púbico. O útero deve ser obtido com pedículos vasculares longos. Na maioria dos casos, as artérias uterinas são responsáveis pela irrigação do enxerto, com graus variados de lateralidade e inclusão da divisão anterior das artérias ilíacas internas (57) (Figura 2-A). As disseções realizadas incluem a separação dos ureteres da bifurcação dos vasos ilíacos, distal à bexiga, e das artérias uterinas e veias uterinas profundas, a disseção distal das artérias e veias ilíacas internas em relação à sua bifurcação e a disseção da região proximal/ramo uterino das veias ováricas. De forma a maximizar a estabilidade do útero na recetora são conservados os ligamentos redondos e sacro-uterinos assim como parte do peritoneu vesical e paramétrio (48,58). É realizada salpingectomia bilateral. A vagina é seccionada caudalmente em relação ao fórnix vaginal, a cerca de 10-15 mm. Antes de se remover o útero é realizada a clampagem dos vasos principais, posteriormente saturados com polipropileno (6-0), reduzindo o risco de hemorragia excessiva após a reperfusão (48). De forma a evitar retenção urinária secundária, é aconselhado inserir um cateter vesical suprapúbico (58).

O procedimento descrito durou mais de 10 horas quando realizado por Brännström *et al* (58). Em ensaios clínicos mais recentes a duração do procedimento foi reduzida para 6-8 horas (59,60). Em 2017, Wei *et al* reportaram o primeiro TxU no qual a histerectomia da DV foi realizada via laparoscopia robótica (61), com o registo do nascimento de um nado-vivo em 2019 (62). Segundo os autores, a utilização de cirurgia minimamente invasiva (CMI) reduziu o tempo cirúrgico, as perdas hemáticas e a duração do internamento. Porém, foram relatadas importantes complicações associadas à CMI, tais como alopecia de pressão e lesões uretéricas, pelo que é aconselhado aprimorar a técnica antes de tornar o TxU um procedimento exclusivamente robótico (6).

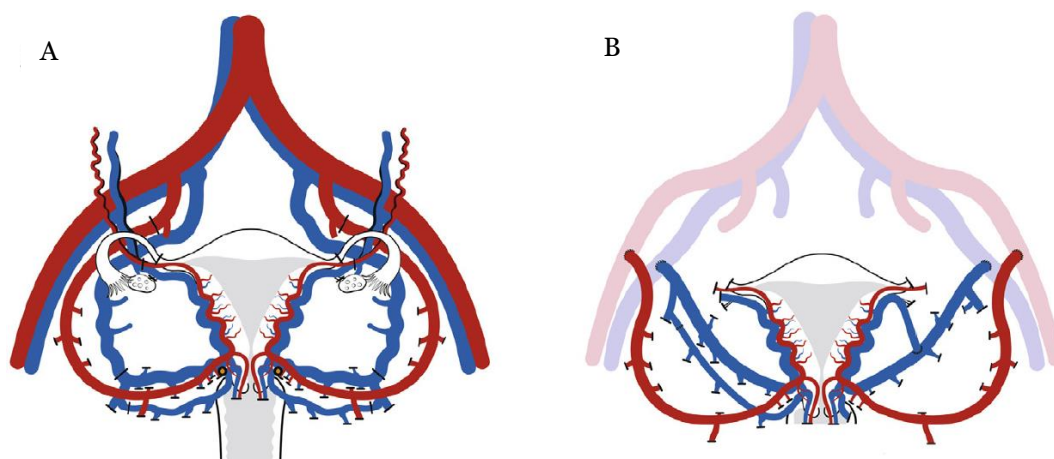


Figura 2 - Visão geral da técnica cirúrgica. (A) Desenho esquemático das artérias (vermelho), veias (azul) e locais de disseção (linhas pretas). (B) O útero é colocado na pélvis da recetora através de anastomoses término-laterais bilaterais entre os seus vasos ilíacos externos e os vasos do enxerto. Adaptado de (58).

Mais recentemente, com o objetivo de ultrapassar a complexidade da obtenção das veias uterinas profundas, foram estudadas alternativas para a drenagem venosa do útero, nomeadamente através da utilização exclusiva das veias ováricas, reduzindo a duração total da cirurgia (6). O uso completo das veias ováricas foi investigado em modelos animais e no ser humano com restituição da menstruação e, no último caso, registo do nascimento de um nadovivo (61,63,64). Contudo, a remoção total das veias ováricas implica a realização de ooforectomia pelo que deverá ser limitada a dadoras pós-menopáusicas ou DP (6). Como alternativa pode ser usada apenas a região proximal das veias ováricas, sem necessidade de ooforectomia, tal como Testa *et al* demonstraram ao registar um nascimento após recorrer a esta técnica (56).

### 5.5.2. Preservação e Preparação do Enxerto

A correta preservação e preparação do enxerto é de extrema importância porque tem um papel crucial na sua capacidade funcional após a transplantação (9). Depois da histerectomia, o útero está sujeito a um período de isquemia, sendo que tolera relativamente bem a isquemia quente até 3 horas e a isquemia fria até 24 horas, porém é aconselhado que a duração da isquemia seja reduzida o máximo possível (65).

Na mesa de apoio do bloco operatório, através da canulação da extremidade das artérias, o órgão é lavado com 10 ml de uma solução salina heparinizada, seguida de uma lavagem com solução de preservação fria, Custodiol HTK, durante cerca de 10-20 minutos até se verificar que o útero adquire uma cor branca e possui efluxo venoso claro. Wei *et al* utilizaram a solução fria de preservação Custodiol HTK na qual diluíram heparina sódica e xilocaína para remover toda a fibrina e células sanguíneas dos vasos (61). Como alternativa é possível optar pela solução KPS (59). Em alguns casos, esta fase pode incluir a realização de anastomoses término-laterais entre as veias ováricas e uterinas para melhorar a drenagem (58) ou, quando necessário, reconstrução arterial (59). Posteriormente, o enxerto é colocado em gelo até ser transferido para a recetora (58).

No caso da DP, a lavagem deve ser realizada *in situ*, de preferência através da artéria femoral (65). Adicionalmente, por ser muitas vezes difícil avaliar, de forma completa, o órgão da DP antes da histerectomia, na mesa de apoio poderá ser realizado uma histeroscopia e/ou colposcopia (48).

### **5.5.3. Cirurgia da Recetora**

A sincronização dos atos cirúrgicos da dadora e recetora é fundamental para reduzir a duração de isquemia fria, portanto aconselha-se que uma segunda equipa de cirurgiões inicie o procedimento da recetora durante a cirurgia da dadora, como aconteceu num ensaio clínico sueco (58).

É realizada uma incisão subumbilical por laparotomia e, sucintamente, em geral são realizadas anastomoses término-laterais entre os vasos do enxerto e os vasos ilíacos externos da recetora (57) (Figura 2-B). Em primeiro lugar, a porção superior da vagina é dissecada de forma a ficar livre em relação à bexiga e ao reto. Para a posterior fixação do órgão, inserem-se suturas de polipropileno 1-0 nos ligamentos redondo e sacro-uterino e no tecido conjuntivo paravaginal. De seguida, as artérias e veias ilíacas externas são separadas bilateralmente entre si e do tecido adjacente cerca de 60 mm. Posteriormente, coloca-se o órgão na sua posição pélvica normal e procede-se à realização de anastomoses arteriais e venosas término-laterais bilaterais com suturas de polipropileno 7-0 e 8-0, respetivamente. As anastomoses são entre as veias uterinas e ováricas com as veias ilíacas externas e a porção anterior das artérias ilíacas anteriores associadas às artérias uterinas com as artérias ilíacas externas (11,58). Uma vez terminada a cirurgia vascular, o fluxo sanguíneo deve ser avaliado através de uma sonda Doppler na artéria uterina e da observação direta de mudança de cor do órgão para um tom avermelhado. O passo seguinte consiste na execução de uma incisão longitudinal de cerca de 40 mm na porção superior da vagina da recetora que é anastomosada à vagina do enxerto com uma sutura contínua com fio absorvível 2-0. Por fim, o útero é fixado através da união entre os ligamentos uterinos da recetora e as contrapartes do enxerto usando o fio de sutura já colocado no início do procedimento. Com o objetivo de fornecer maior suporte ao enxerto, o peritoneu vesical do enxerto é suturado ao fundo da bexiga da recetora (58). Durante as primeiras 72 horas pós-operatórias o fluxo sanguíneo é avaliado com uma sonda Doppler Cook-Swartz na artéria uterina (58).

O procedimento cirúrgico da recetora é relativamente constante entre ensaios clínicos, exceto quando a drenagem do enxerto depende exclusivamente das veias ováricas. Nesse caso, tal como mencionado, a histerectomia da dadora é radical pelo que o enxerto inclui as tubas uterinas e ovários que são removidos durante a cirurgia da recetora (61).

### **5.6. Imunossupressão e Medicação Profilática**

O fármaco administrado mais frequentemente na indução da imunossupressão é o anticorpo policlonal globulina anti-timócito (26), sendo em alguns casos associado a metilprednisolona (11,61). Na maioria dos casos, a imunossupressão de manutenção inclui o tacrolimus e o

micofenolato de mofetil (MMF) (26), podendo ser associado um glucocorticoide oral (58–60,62). Pelo menos 3 meses antes da transferência do embrião, o MMF é substituído por azatriopina devido aos seus potenciais efeitos teratogênicos (26,47). A rejeição do enxerto após o transplante de órgãos sólidos é frequente e não é considerada uma complicação sendo a abordagem terapêutica, frequentemente, um pulso de corticosteroides (47).

A medicação profilática da infecção por CMV é realizada em recetoras com alto risco de infecção e aconselhada quando o risco é moderado (26). Considera-se que existe risco elevado quando, em relação ao CMV, a dadora é seropositiva e a recetora é seronegativa; o risco é moderado quando a dadora e a recetora são seropositivas ou quando a dadora é seronegativa e a recetora é seropositiva (26). A profilaxia é, em geral, realizada com valganciclovir durante 3 ou 6 meses, consoante o risco (58). A profilaxia de infecções bacterianas dura 6 meses sendo utilizado trimetoprim-sulfametoxazol ou dapsona, no caso de alergia (47). Os antifúngicos, nomeadamente o fluconazol, são usados na profilaxia das infecções fúngicas (47,60).

Está recomendada a utilização de heparina intravenosa (IV) durante a cirurgia da recetora e da dadora (47) e, após o TxU, ácido acetilsalicílico (AAS) em baixas doses na recetora (26) para prevenir eventos trombóticos (60). Adicionalmente, o AAS é seguro durante a gestação e relaciona-se com melhores *outcomes* neonatais em situações de prematuridade e menor risco de pré-eclampsia (26).

### **5.7. Diagnóstico de Rejeição do Enxerto**

O sucesso técnico do TxU é determinado pela presença de fluxo sanguíneo e um enxerto viável após a cirurgia (47). Assim, após o procedimento devem ser regularmente realizadas biópsias ao colo do útero de forma a detetar precocemente sinais de rejeição (26,47), sendo a amostra obtida avaliada e interpretada de acordo com critérios estandardizados (66). Sinais macroscópicos como a descoloração do colo do útero, corrimento vaginal anómalo, febre ou dor abdominal surgem tardiamente no contexto de um episódio de rejeição (67). A ecografia Doppler e, se necessário, a angiografia-TC/RM são exames importantes para monitorizar a perfusão do enxerto (47).

### **5.8. Resultados, Complicações e Riscos**

A avaliação do sucesso do TxU engloba a consideração de inúmeros fatores (Tabela 2), sendo que a segurança da recetora e dadora (no caso de DV) associado ao nascimento de um bebé saudável assumem um papel primordial (68).

O sucesso cirúrgico do TxU é, numa fase inicial, demonstrado pela presença de um enxerto com fluxo sanguíneo e drenagem apropriados a uma perfusão adequada e restituição da menstruação. Devem ser registados os casos de rejeição assim como a taxa de complicações, com base na classificação de Clavien-Dindo, que engloba cinco graus (68). O grau 1 inclui qualquer desvio ao pós-operatório considerado normal, porém sem a necessidade de qualquer

## Transplante de Útero: uma revisão da literatura

tratamento, médico ou cirúrgico, ou intervenção endoscópica ou radiológica adicional ao tratamento padrão do pós-operatório. O grau 2 engloba complicações que requerem tratamento não estandardizado incluindo antibióticos, transfusões de sangue e nutrição parentérica total. O grau 3 consiste na existência de qualquer complicação que necessita de intervenção cirúrgica, endoscópica ou radiológica sem (grau 3a) ou com (grau 3b) anestesia geral. O grau 4 refere-se a situações ameaçadoras de vida, em que há disfunção de um órgão (grau 4a) ou disfunção multiorgânica (grau 4b). Por fim, o grau 5 corresponde a qualquer complicação que cause a morte do paciente. Segundo uma revisão de 2019, não há registo de complicações *major* Clavien-Dindo grau 4 e o risco de mortalidade, Clavien-Dindo grau 5, não é conhecido (48).

Tabela 2 – Resumo dos dados, até 2019, sobre o sucesso cirúrgico do TxU (SC), taxa de complicações pós-operativas na dadora viva (CDV) e taxa de complicações pós-operativas em recetoras com enxertos viáveis (CR). As complicações são classificadas de acordo com a classificação de Clavien-Dindo (CD). Adaptado de (68).

<b>Tipo de TxU</b>	<b>País</b>	<b>Ano do TxU</b>	<b>n</b>	<b>SC</b>	<b>CDV (≥CD3)</b>	<b>CR (≥CD3)</b>
Laparotomia DV	Arábia Saudita	2000	1	1/1	1/1	0/1
Laparotomia DV	Suécia	2012-2013	9	7/9	1/9	2/7
Laparotomia DV	República Checa	2016-2018	5	4/5	2/5	2/4
Laparotomia DV	EUA	2016-2019	13	8/13	2/13	1/8
Laparotomia DV	Alemanha	2016-2019	4	4/4	0/4	0/4
Laparotomia DV	Líbano	2018	1	1/1	0/1	0/1
Robótico DV	China	2015	1	1/1	0/1	0/1
Robótico DV	Suécia	2017-2019	8	6/8	1/8	2/6
Robótico DV	EUA	2019	5	5/5	2/5	0/5
Laparoscopia DV	Índia	2018-2019	4	4/4	0/4	0/4
DP	Turquia	2011	1	1/1	-	0/1
DP	República Checa	2016-2018	5	3/5	-	2/3
DP	EUA	2016-2017	2	1/2	-	0/1
DP	Brasil	2016	1	1/1	-	0/1
DP	EUA	2017	2	1/2	-	0/1
<b>Total</b>		<b>2000-2019</b>	<b>62</b>	<b>47/62</b>	<b>9/51</b>	<b>9/47</b>

DV = dadora viva; DP = dadora *post-mortem*; EUA = Estados Unidos da América.

Um estudo de revisão de 2021 concluiu que a taxa de complicações vasculares na recetora é cerca de 20%, sendo os eventos trombóticos, em geral no período pós-operatório imediato, a

causa mais frequente de remoção do enxerto (47). A infecção corresponde à complicação que mais comumente se relaciona com maior risco de vida, no período pós transplantação (26). Outras complicações possíveis são estenose vaginal, prolapso do enxerto, pré-eclâmpsia, colestase, pielonefrite, hematoma subcoriônico, diabetes gestacional e rotura prematura das membranas (9,47,57). As complicações descritas na DV incluem hemorragia, anemia, hipotonia vesical, infecção da ferida cirúrgica, obstipação, deiscência vaginal, dor nos membros inferiores/região glútea e lesões uretéricas, nomeadamente lacerações e fístulas uretérico-vaginal (47,48,57). A probabilidade da existência de sentimentos de arrependimento e problemas de saúde mental a longo prazo na DV é desconhecido (6) porém sabe-se que os *outcomes* psicológicos negativos na DV relacionam-se, em parte, com o sucesso do TxU (69).

A confirmação de uma gravidez clínica viável através de uma ecografia às 7 semanas de gestação é a segunda confirmação do sucesso do TxU. As variáveis obstétricas a ser avaliadas incluem a duração da gravidez, a taxa de complicações *major* durante a gravidez, indicações para o parto, a taxa de rutura prematura das membranas e de nascimentos prematuros, peso à nascença e taxa de malformações congénitas (68).

Ainda há dúvidas sobre o momento adequado para o parto (47), contudo na maioria dos casos relatados é realizado às 37 semanas de gestação por cesariana (26,70). Em alguns recém-nascidos verificou-se um episódio ligeiro de *distress* respiratório que foi revertido com aplicação de ventilação com pressão positiva contínua, porém, de um modo geral, os recém-nascidos são saudáveis, com valores normais na escala de Apgar após os 10 minutos (26). Quando os objetivos obstétricos são alcançados, isto é, após 1-2 gestações, o enxerto é removido através de histerectomia eletiva, realizada no mesmo tempo cirúrgico que a cesariana ou posteriormente, e a imunossupressão interrompida (26,32).

Os potenciais riscos para as crianças que nascem através do TxU são extrapolados de dados sobre a transplantação de outros órgãos e associam-se, essencialmente, com a exposição a tratamento imunossupressor *in útero*. Posto isto, existe maior risco para baixo peso à nascença, prematuridade e doenças autoimunes. A longo prazo, estudos mencionam maior risco para doença cardíaca isquémica e resistência à insulina relacionado com o baixo peso à nascença (71). De ressaltar que os valores da escala de Apgar, peso à nascença e o desenvolvimento das crianças, publicados até ao momento, têm sido normais (71).

### **5.9. Considerações Éticas**

O TxU é um procedimento efémero que, ao contrário do transplante de outros órgãos sólidos, não tem um propósito *life-saving*. Assim, pelas suas características peculiares e riscos inerentes a qualquer procedimento cirúrgico, o TxU tem sido alvo de críticas fundamentadas na bioética e nos seus princípios.

#### **5.9.1. Acesso e Financiamento do Transplante de Útero**

As questões éticas relacionadas com o TxU surgem desde muito cedo, nomeadamente no momento em que se delineiam o protocolo e os métodos (47). De facto, muitos dos temas discutidos na esfera da bioética debruçam-se sobre os critérios de seleção e o financiamento do procedimento de maneira a garantir uma distribuição equitativa dos órgãos disponíveis (8). Os critérios de seleção foram discutidos anteriormente, nesta secção torna-se premente frisar a ausência de orientações claras sobre critérios de inclusão e exclusão e a necessidade de colmatar essa lacuna com o intuito de assegurar a equidade e justiça do procedimento. Na literatura, em relação à possibilidade do financiamento público, é possível identificar críticos que se opõem defendendo que é um procedimento com riscos para a dadora, recetora e criança, para o qual existem alternativas e cujo conhecimento acerca da sua segurança e eficácia não é totalmente conhecido (72,73). Estes argumentos têm sido objetados por outros autores que enfatizam o impacto da infertilidade na vida do casal assim como a dificuldade em avaliar as alternativas ao TxU como “suficientemente boas” uma vez que essa conclusão deverá ter em conta as preferências da mulher (8). De um ponto de vista prático, tendo em conta o contexto social e psicológico, a maximização da segurança e eficácia do procedimento e o respeito pela autonomia e bem-estar dos intervenientes, poderá justificar o financiamento público do TxU (8).

### **5.9.2. Importância da Maternidade e Vivência da Gestação**

Na sociedade contemporânea, a maternidade é ainda encarada como um evento impreterível na vida de uma mulher. De facto, verifica-se a perpetuação da ideia de que a mulher deverá, num dado momento da sua vida, ser mãe, o que limita a sua identidade a esse papel (8). Por essa razão, é de extrema importância ter em consideração possíveis pressões e/ou coerções externas (74), assegurando total autonomia através do cumprimento do consentimento informado e esclarecimento sobre as restantes opções para alcançar a maternidade, como a adoção e a gestação de substituição. Outro dilema ético que se levanta assenta na premissa de que o TxU corre o risco de acentuar os vieses sociais sobre a reprodução e o prejuízo da infertilidade, tais como a ideia de que a vivência da gestação é uma componente indissociável da maternidade, por ser a única opção que permite à mulher vivenciar a gestação e, portanto, que concede, por completo, o poder genético, gestacional, legal e social da parentalidade (8). Contudo, a predileção pelo TxU vai além da simples possibilidade de experienciar a gestação, sendo muito mais complexa e pessoal baseada em valores, necessidades e preferências que devem ser tidos em conta (47).

### **5.9.3. Dadoras Vivas vs Dadoras *Post-mortem***

A escolha da dadora tem importantes implicações morais que devem ser analisadas de forma a assegurar a sua proteção e a regulamentação do procedimento (74). A maioria dos TxU relatados recorreu a DV, todavia ainda não existem dados suficientes para concluir qual a melhor opção (8). Do ponto de vista ético, é inquestionável que optar por DP torna inexistente o risco de causar dano (50), contudo surgem outras questões éticas, nomeadamente sobre o momento em que se deve proceder à histerectomia em relação à remoção dos restantes órgãos vitais (8). Com base no argumento de que o útero não é um órgão vital e de que o TxU é um procedimento

experimental, na maioria das intervenções procede-se primeiramente à remoção dos órgãos vitais; apesar de Gauthier *et al* já terem demonstrado ser possível realizar a histerectomia em primeiro lugar sem prejudicar a obtenção dos restantes órgãos vitais (75). Ademais, privilegiar a remoção do útero poderá sugerir que a potencial vida de uma criança é mais importante do que a vida das pessoas que necessitarão de um transplante *life-saving* (8). No caso das DV é fundamental assegurar o contínuo acompanhamento e aconselhamento e a obtenção do consentimento informado com esclarecimento sobre os seus direitos e riscos da cirurgia (8,74). O dilema ético mais proeminente reside no facto de se legitimar o dano num indivíduo previamente saudável em benefício de outro, isto é, em permitir a violação do princípio da não maleficência (8). Porém, a doação em vida pode ser eticamente aceite se se verificar que o número de DP é insuficiente ou se os resultados forem significativamente inferiores com os órgãos transplantados de DP (74).

### **5.9.4. Fármacos Imunossupressores e Profiláticos**

Durante muito tempo, a eticidade do TxU foi questionada devido à utilização de fármacos com potencial efeito nocivo e/ou teratogénico para o feto durante a gestação. Indubitavelmente, se tal se verificasse o princípio da não maleficência não estaria a ser respeitado. No entanto, diversos ensaios clínicos com modelos animais e seres humanos têm demonstrado a segurança na utilização de certos fármacos durante a gestação e amamentação (32,71). Assim, a segurança e o bem-estar do feto estão, à partida, assegurados. Não obstante, previamente ao TxU, o casal deve ser informado sobre os potenciais riscos e benefícios do procedimento e o acompanhamento deve ser realizado por uma equipa multidisciplinar (26).

## 6. Discussão

A IFU é responsável pela perda total e permanente da função reprodutiva devido à ausência ou disfunção do útero, explicando entre 2,1% a 16,7% da infertilidade feminina (5,6). A etiologia da IFU é diversa, podendo ser categorizada em congénita ou adquirida (18). As causas congénitas de ausência total do útero são, em geral, diagnosticadas durante a puberdade perante a ausência de menarca, ou seja, no contexto de amenorreia primária. A presença de um útero não funcional poderá atrasar o diagnóstico, em geral realizado no contexto de infertilidade. As causas adquiridas ocorrem, normalmente, em mulheres mais velhas e, por vezes, com antecedentes obstétricos. As particularidades da IFU associadas à ineficácia das técnicas de RMA tornam-na a principal causa de infertilidade feminina sem tratamento, pelo que é compreensível que o seu diagnóstico acarrete um importante impacto psicológico associado a sintomas depressivos e ansiosos, decréscimo da qualidade de vida percebida e sentimentos de incompletude (70). De facto, mulheres com IFU descrevem o momento do diagnóstico como uma experiência que impacta diversos aspetos e etapas da vida e que influencia a visão que possuem de si mesmas (76). Assim, ainda que não constitua a principal causa de infertilidade feminina, torna-se pertinente que os profissionais de saúde tenham conhecimento sobre o impacto multidimensional da patologia, especialmente quando existem objetivos obstétricos, e quais as opções disponíveis para alcançar a maternidade. Atualmente, a adoção e a gestação de substituição constituem as opções mais amplamente reconhecidas para alcançar a parentalidade e constituir família (8,70).

A adoção compreende a transferência dos direitos parentais e da responsabilidade dos pais biológicos para os pais adotivos, com a criação de uma nova unidade familiar (70). Embora a adoção beneficie tanto o casal quanto a criança, é igualmente verdade que frequentemente se associa a diversos desafios e dificuldades no relacionamento familiar (70). Na realidade portuguesa, têm permissão para adotar: duas pessoas (independentemente do sexo), com mais de 25 anos e casadas há mais de 4 anos (podendo contabilizar-se o tempo que tenham vivido em união de facto) ou apenas uma pessoa se tiver mais de 25 anos (77). Por certo que a aplicação destes critérios poderá excluir mulheres com IFU que pretendem ser mães. Adicionalmente, o processo é altamente demorado e burocrático pelo que a lentidão em atingir resultados poderá incitar a procura concomitante por outras opções.

Por sua vez, a gestação de substituição é o processo pelo qual uma mulher leva a termo uma gravidez com o propósito de entregar o recém-nascido a outra pessoa ou casal (70). Esta alternativa não é legal em todos os países. Segundo a Lei nº 90/2021 de 16 de dezembro, em Portugal a gestação de substituição é permitida com natureza gratuita e a título excecional, nos casos de ausência de útero, de lesão ou de doença deste órgão ou outra situação clínica que impeça de forma absoluta e definitiva a gravidez da mulher (78).

## Transplante de Útero: uma revisão da literatura

Assim, teoricamente, a maternidade é improvável em situações em que a adoção não é possível ou a gestação de substituição é ilegal. Com o propósito de salvaguardar o acesso à saúde reprodutiva e aos direitos reprodutivos, em especial na ausência de alternativas, o TxU tem assumido grande relevância clínica. De facto, o TxU surge como a única alternativa terapêutica na IFU que possibilita o total poder genético, gestacional, legal e social da parentalidade (8). O TxU dá resposta às mulheres que desejam tornar-se mães biológicas por permitir a gestação e o vínculo com o descendente desde a concepção (71).

Porém, a medicina reprodutiva e, de uma forma geral, a infertilidade são inextricáveis de questões e dilemas éticos, em especial em torno dos princípios da autonomia e da não maleficência. O TxU não é exceção e a sua aplicabilidade clínica é alvo de grande debate devido à natureza cirúrgica e experimental não *life-saving*, à existência de alternativas eficazes e aos potenciais riscos para a dadora, recetora e feto (71). Em 2012, os critérios de Montreal foram propostos por Lefkowitz *et al* com o intuito de fornecer orientação ética sobre o procedimento (76). Este instrumento foi, entretanto, revisto (79) e outros documentos orientadores publicados (76). Contudo, alguns autores consideram estes documentos unicamente guias teóricos formulados na ausência de informação significativa, sem ter em conta as motivações, aspirações e preocupações das pacientes que considerariam o TxU como uma alternativa à adoção e gestação de substituição (76).

O princípio da equipolência, descrito como um dos princípios éticos mais preponderantes no campo da investigação, é um tema frequentemente discutido (47). O cumprimento do princípio da equipolência torna os ensaios clínicos eticamente aceitáveis. Isto é, quando não se verifica consenso na comunidade médica e científica de que um dado tratamento é, numa dada situação, superior a outro ou, por outro lado, quando o risco de causar dano e o potencial benefício para a paciente são equiparáveis (71). Decerto que o TxU terá maior aceitação nas situações em que é equipolente às alternativas existentes, pelo que se defende a determinação de quando e em que circunstâncias tal acontece (47). De acordo com Testa *et al*, tendo em conta o sucesso do procedimento e o risco para a mãe e criança, o TxU não viola o princípio da equipolência quando comparado com a gestação de substituição pelo que deve ser considerado uma solução aceitável no caso de IFU (71). A adoção, contrariamente ao TxU e à gestação de substituição, não possibilita a relação genética entre a mulher e a criança nem a possibilidade de experienciar os aspetos emocionais e físicos da gravidez, essas diferenças impossibilitam a análise da equipolência (71). Não obstante, ainda que seja relevante ter em conta o princípio da equipolência é redutor limitar a discussão ao mesmo.

Denota-se que também a adoção e a gestação de substituição não são isentas de dilemas éticos e morais. Além disso, mulheres com IFU não percecionam essas opções como alternativas “mais benignas” ou “mais seguras” que o TxU, afirmando que as mesmas são potenciais ameaças ao seu bem-estar emocional (50,76). Enquanto uma possível escolha terapêutica quando, por razões pessoais, legais, financeiras, éticas e/ou culturais, a adoção e/ou a gestação de

## Transplante de Útero: uma revisão da literatura

substituição se tornam alternativas impraticáveis (74,76), o TxU deverá ser encarado como uma alternativa e/ou complemento, e não um substituto, das possibilidades atualmente disponíveis para alcançar a parentalidade. Assim sendo, sabendo que o sucesso do TxU e a redução da probabilidade de complicações depende, em grande parte, da seleção criteriosa das recetoras e dadoras (26), é sensato optar por alternativas de menor risco quando a condição clínica dos intervenientes assim o indicar.

Informar sobre as opções disponíveis para alcançar a maternidade e os seus riscos e benefícios, com base no pressuposto de que a mulher é capaz de fazer escolhas esclarecidas e participar ativamente nas decisões relacionadas com a sua patologia, assegura a autonomia e o direito reprodutivo da mulher. Com efeito, qualquer mulher deve poder escolher, livre de quaisquer juízos de valor e de forma autónoma e esclarecida, qual o caminho que pretende seguir para alcançar a maternidade. Contrariamente à ideia de que optar pelo TxU visa somente satisfazer o desejo pessoal da mulher de experienciar a gestação e o parto (70), a escolha por este procedimento é mais complexa e é fundamentada em valores, necessidades e preferências (47,76).

De facto, Richards *et al* constataram que o sentimento de responsabilidade e possuir um papel ativo na saúde do feto desde o início da gravidez constituía uma das principais razões pela escolha do TxU e que raramente a vivência da gestação foi considerada um elemento chave e essencial na decisão, sendo esta, em grande parte, contemplada como uma oportunidade para restituir a anatomia e função do corpo (76). Contudo, o respeito pela autonomia da paciente não pode prejudicar o cumprimento do princípio da não maleficência, quer pelos potenciais riscos para a recetora quer para a DV e para o feto. Efetivamente, quando se lida com seres humanos e potenciais vidas é crucial que seja assegurado, em qualquer circunstância, que o benefício seja maximizado e o risco minimizado.

Segundo os dados dos ensaios clínicos e o conhecimento obtido até à data, as DV são os intervenientes com maior probabilidade de complicações. No entanto, quando questionados, a preocupação mais citada pelos profissionais de saúde são os riscos médico-cirúrgicas da recetora (80,81), possivelmente porque a recetora está sujeita aos potenciais riscos relacionados com três atos cirúrgicos – reimplantação do enxerto, cesariana e remoção do enxerto – a gravidez e a imunossupressão (9,76). A DV tem risco de lesão dos ureteres, vasos ilíacos, nervos pélvicos, bexiga e reto. Contudo, após análise dos resultados de ensaios clínicos é possível constatar que as complicações têm reduzida incidência (71). De facto, a maioria dos ensaios clínicos publicados recorre a DV, porém, no caso de se verificarem taxas de eficácia semelhantes ou superiores com DP esta tornar-se-á eticamente mais aceitável por se associar a menor dano (74). Os possíveis riscos para o feto relacionam-se com a necessidade de medicação imunossupressora por parte da progenitora, no entanto, tal como mencionado, a segurança farmacológica atual minimiza a probabilidade dos mesmos (71). No TxU, em comparação com o transplante de outros órgãos sólidos, o órgão a ser transplantado não é vital, sendo obsoleto

## Transplante de Útero: uma revisão da literatura

para as DV pós-menopáusicas e DP. Adicionalmente, não são conhecidos problemas a longo prazo relacionados com a histerectomia e várias mulheres poderão considerar o procedimento uma medida profilática contra possíveis patologias futuras (71).

Salienta-se que, nos casos em que se opta por DV, deve ser dada especial atenção a possíveis inconvenientes à completa autonomia da dadora, nomeadamente a existência de pressões externas, incluindo coerção ou manipulação, ou oferta de incentivos, nomeadamente financeiros, por parte da recetora e/ou familiares (8). Desta forma, é aconselhado que a DV seja avaliada por uma equipa independente e que sejam empregues documentos de consentimento robustos e completos (8,74).

O progresso do TxU decorre da inovação tecnológica aliada a uma maior compreensão sobre diversos aspetos do transplante de órgãos sólidos, possibilitando um maior sucesso dos ensaios clínicos com redução dos riscos e, por conseguinte, na maior legitimidade do procedimento. A evolução da farmacologia proporcionou o conhecimento sobre as propriedades farmacocinéticas e farmacodinâmicas de diversos fármacos imunossupressores o que, por sua vez, permite prever a eficácia, potenciais efeitos adversos e a adequação da escolha dos fármacos ao contexto. O aperfeiçoamento da cirurgia robótica e da microcirurgia e a sua gradual introdução pretende reduzir os riscos cirúrgicos que se correlacionam com a abordagem cirúrgica clássica. A duração dos procedimentos cirúrgicos tem sido, em regra, cada vez menor quando comparado com os primeiros ensaios clínicos realizados e os avanços nas técnicas de preservação dos tecidos permitem minimizar os danos teciduais (32).

Todavia, ainda que o procedimento seja, hoje em dia, mais seguro e eficaz, não é totalmente isento de riscos. Na incapacidade de eliminar por completo os potenciais riscos, são diversos os que argumentam que não se justifica o risco de um procedimento que não tem propósito *life-saving*. Porém, a Medicina enquanto ciência em constante evolução que procura incessantemente a prevenção e cura da doença tem, cada vez mais, solidificada a importância da qualidade de vida. Nesse sentido e atendendo ao impacto multidimensional da IFU, o TxU possui importância clínica uma vez que para além de constituir o único tratamento disponível para a IFU, assume o papel de potenciador da qualidade de vida da recetora. Assim sendo, críticas fundamentadas na carência de propósito *life-saving* do procedimento poderão estar a incorrer no erro de negligenciar a importância da qualidade de vida das mulheres com IFU.

Ao longo dos anos, e, em especial na medicina reprodutiva, as inovações são frequentemente marcadas por contestações e críticas. Com efeito, a discussão sobre a aplicabilidade clínica do TxU está longe de terminar, sobretudo pela sua transversalidade a diversas áreas da ética, contemplando aspetos relacionados com avanços da medicina, parentalidade, reprodução e custos de saúde (20). Estudos conduzidos na Suécia, Japão e EUA mostraram que, tanto os profissionais de saúde como a sociedade aceitam, do ponto de vista ético, o TxU (50). Porém, a diversidade mundial dos valores morais, religiosos e legais poderá explicar a possível heterogeneidade na anuência em relação à aplicabilidade clínica do TxU (20).

## 7. Conclusão e Perspetivas Futuras

Ao longo dos anos, a IFU tem sido encarada como a única causa de infertilidade feminina sem tratamento (55,82), incapacitando, de forma permanente, a gestação e descendência de origem biológica. Nesse sentido, através de uma abordagem translacional, o TxU tem sido desenvolvido enquanto tratamento promissor da IFU (55) devido à colaboração entre ginecologistas e obstetras, cirurgiões, patologistas e anesthesiologistas (69). Atualmente, é considerado um procedimento experimental complexo, cuja eficácia foi demonstrada em variados modelos animais e ensaios clínicos humanos.

A presente revisão da literatura permitiu concluir que as técnicas cirúrgicas do TxU variam entre equipas e ensaios clínicos. A continuação da investigação em torno do procedimento será relevante para se estabelecerem *guidelines* e, por conseguinte, práticas clínicas standardizadas (50). Em virtude do TxU ser um procedimento relativamente recente, os resultados médicos e psicológicos a longo prazo não são conhecidos, por conseguinte, diversos autores defendem a necessidade de um ensaio clínico robusto prospetivo (68,83) e aplicação de protocolos uniformizados para avaliação sistematizada e estruturada dos mesmos. O avanço das técnicas do TxU, em especial com a introdução da CMI, permitirá a redução das complicações cirúrgicas, ainda assim é possível que novas complicações sejam reportadas à medida que mais equipas realizam o TxU (69). Assim sendo, é recomendado que todos os resultados sejam, de forma transparente, publicados e concentrados num registo internacional, já elaborado pela Sociedade Internacional do Transplante de Útero (74,83).

A introdução do TxU enquanto opção terapêutica da IFU requer a constatação, a nível nacional, da necessidade social pela implementação do procedimento. Por essa razão, torna-se relevante a aplicação de métodos padronizados e uniformizados para o cálculo dos dados epidemiológicos referentes à infertilidade de forma a otimizar a informação disponível. Não obstante, é expectável que a aplicabilidade clínica dependa, igualmente, da perceção e aceitação social sobre as implicações éticas, morais e culturais do procedimento. No momento em que o TxU integrar o campo da aplicabilidade clínica, é previsível que haja maior diversidade nas potenciais candidatas, tanto do ponto de vista médico quanto psicológico (69), sendo o exemplo mais paradigmático a possibilidade de incluir mulheres transexuais.

De momento, as DV e DP são opções no TxU. Os riscos que se relacionam com a cirurgia da DV constituem o fundamento dos principais problemas éticos do procedimento, tal como se constatou na leitura da bibliografia. De forma a evitar a histerectomia da DV e, portanto, as complicações associadas, a comunidade médica tem sugerido a reutilização do útero por outra candidata após a primeira recetora ter concluído os seus objetivos obstétricos (83). No futuro e como defendido pela OMS, a doação por DP deve ser sempre desenvolvida ao máximo do seu potencial, evitando os riscos inerentes aos DV (69). Dessa forma, com o intuito de dar resposta

## Transplante de Útero: uma revisão da literatura

às candidatas, é necessário expandir a *pool* de DP com a ampliação dos critérios de inclusão (8,74). Por outro lado, a evolução da bioengenharia com propósito de transplantação poderá eliminar a necessidade de dadora e da terapia imunossupressora (8,69).

Em síntese, o TxU emerge como uma alternativa promissora para mulheres que, devido à IFU, enfrentam desafios reprodutivos. Embora subsistem desafios éticos e médicos, o progresso alcançado até ao momento destaca o potencial do TxU, dando esperança a casais que, até agora, não poderiam alcançar a parentalidade biológica. A contínua evolução das técnicas cirúrgicas e o avanço no campo da bioengenharia fornecem bases sólidas para o desenvolvimento da cirurgia reprodutiva. Certamente, poderá afirmar-se que o TxU tem redefinido os limites da infertilidade, modificando a ideia de que a IFU é absoluta e permanente.

## 8. Referências bibliográficas

1. World Health Organization. Infertility prevalence estimates, 1990-2021. Geneva: World Health Organization; 2023.
2. Zegers-Hochschild F, Adamson GD, Dyer S, Racowsky C, de Mouzon J, Sokol R, et al. The International Glossary on Infertility and Fertility Care, 2017. *Fertil Steril*. 2017 Sep 1;108(3):393–406.
3. Vilar D, Nogueira A, Carnapete V, Frade A, Martins R. *Conceber - Guia para profissionais e pessoas com problemas de infertilidade*. Lisboa: Associação para o Planeamento da Família; 2012.
4. Casanova R, Chuang A, Goepfert A, Hueppchen N, Weiss P, Beckmann C, et al. Section V: Reproductive Endocrinology and Infertility. In: Beckmann and Ling's *Obstetrics and Gynecology*. 8th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer Health; 2018. p. 353–362.
5. Sallée C, Margueritte F, Marquet P, Piver P, Aubard Y, Lavoué V, et al. Uterine Factor Infertility, a Systematic Review. Vol. 11, *Journal of Clinical Medicine*. MDPI; 2022.
6. Brännström M, Kvarnström N, Dahm-Kähler P. Novel approaches in uterus transplantation. *Curr Opin Organ Transplant*. 2020 Dec 1;25(6):584–593.
7. Brännström M. Uterus transplantation. *Curr Opin Organ Transplant*. 2015;20(6):621–708.
8. O'Donovan L, Williams NJ, Wilkinson S. Ethical and policy issues raised by uterus transplants. *Br Med Bull*. 2019 Sep 1;131(1):19–28.
9. Castellón LAR, Amador MIG, González RED, Eduardo MSJ, Díaz-García C, Kvarnström N, et al. The history behind successful uterine transplantation in humans. *J Bras Reprod Assist*. 2017;21(2):126–134.
10. Fageeh W, Raffa H, Jabbad H, Marzouki A. Transplantation of the human uterus. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. 2002;76:245–251.
11. Brännström M, Johannesson L, Bokström H, Kvarnström N, Mölne J, Dahm-Kähler P, et al. Livebirth after uterus transplantation. *The Lancet*. 2015 Feb 14;385(9968):607–616.
12. Vander Borgh M, Wyns C. Fertility and infertility: Definition and epidemiology. Vol. 62, *Clinical Biochemistry*. Elsevier Inc.; 2018. p. 2–10.
13. Mascarenhas MN, Cheung H, Mathers CD, Stevens GA. Measuring infertility in populations: constructing a standard definition for use with demographic and reproductive health surveys. *Popul Health Metr*. 2012 Aug 31;10.
14. Silva-Carvalho J, Santos A. *Estudo Afrodite: Caracterização da infertilidade em Portugal*. Sociedade Portuguesa de Medicina da Reprodução Faculdade de Medicina da Universidade do Porto. 2009;
15. Vollenhoven B, Hunt S. *Ovarian ageing and the impact on female fertility*. Vol. 7, F1000Research. F1000 Research Ltd; 2018.
16. Carson SA, Kallen AN. *Diagnosis and Management of Infertility: A Review*. Vol. 326, *JAMA - Journal of the American Medical Association*. American Medical Association; 2021. p. 65–76.
17. Aflatoonian A, Baghianimoghadam B, Partovi P, Abdoli A, Hemmati P, Tabibnejad N, et al. A new classification for female infertility. *Clin Exp Obstet Gynecol*. 2011;38(4):379–81.
18. Hur C, Rehmer J, Flyckt R, Falcone T. Uterine Factor Infertility: A Clinical Review. *Clin Obstet Gynecol*. 2019;62(2):257–70.
19. Brännström M, Diaz-Garcia C, Hanafy A, Olausson M, Tzakis A. Uterus transplantation: Animal research and human possibilities. Vol. 97, *Fertility and Sterility*. 2012. p. 1269–1276.
20. De Carvalho M. *Trabalho final do Mestrado Integrado em Medicina: Transplante uterino*. 2015.
21. Sadro CT. Pictorial review of complications of uterine anomalies. *Canadian Association of Radiologists Journal*. 2015 Nov 1;66(4):368–376.

22. Brännström M, Wranning CA, Altchek A. Experimental uterus transplantation. *Hum Reprod Update*. 2010 Nov 7;16(3):329–345.
23. Grimbizis GF, Gordts S, Di Spiezio Sardo A, Brucker S, De Angelis C, Gergolet M, et al. The ESHRE/ESGE consensus on the classification of female genital tract congenital anomalies. *Human Reproduction*. 2013;28(8):2032–2044.
24. Saravelos SH, Cocksedge KA, Li TC. Prevalence and diagnosis of congenital uterine anomalies in women with reproductive failure: A critical appraisal. *Hum Reprod Update*. 2008;14(5):415–429.
25. Hatasaka H. Clinical Management of the Uterine Factor in Infertility. *Clin Obstet Gynecol* [Internet]. 2011;54(4):696–709. Available from: [www.clinicalobgyn.com](http://www.clinicalobgyn.com)
26. Jones BP, Kasaven L, Vali S, Saso S, Jalnbrand M, Bracewell-Milnes T, et al. Uterine Transplantation: Review of Livebirths and Reproductive Implications. *Transplantation*. 2021 Aug 1;105(8):1695–1707.
27. Patnaik SS, Brazile B, Dandolu V, Ryan PL, Liao J. Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser (MRKH) syndrome: A historical perspective. *Gene*. 2015 Jan 15;555(1):33–40.
28. Morcel K, Camborieux L, Guerrier D. Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser (MRKH) syndrome. *Orphanet J Rare Dis*. 2007;2(1).
29. Triantafyllidi VE, Mavrogianni D, Kalampalikis A, Litos M, Roidi S, Michala L. Identification of Genetic Causes in Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser (MRKH) Syndrome: A Systematic Review of the Literature. *Children*. 2022 Jul 1;9(7).
30. Herlin MK, Petersen MB, Brännström M. Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser (MRKH) syndrome: A comprehensive update. *Orphanet J Rare Dis*. 2020 Aug 20;15(1).
31. Herlin M, Björn AMB, Rasmussen M, Trolle B, Petersen MB. Prevalence and patient characteristics of Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser syndrome: A nationwide registry-based study. *Human Reproduction*. 2016 Oct 1;31(10):2384–2390.
32. 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*. 2016 Jan 1;12(4):442–449.
33. Brännström M, Dahm-Kähler P. Uterus transplantation and fertility preservation. Vol. 55, *Best Practice and Research: Clinical Obstetrics and Gynaecology*. Bailliere Tindall Ltd; 2019. p. 109–116.
34. El-Akouri RR, Kurlberg G, Brännström M. Successful uterine transplantation in the mouse: Pregnancy and post-natal development of offspring. *Human Reproduction*. 2003 Oct 1;18(10):2018–2023.
35. Dahm-Kähler P, Wranning C, Lundmark C, Enskog A, Mölne J, Marcickiewicz J, et al. Transplantation of the uterus in sheep: Methodology and early reperfusion events. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*. 2008 Oct;34(5):784–793.
36. Ramirez ER, Ramirez Nessetti DK, Nessetti MBR, Khatamee M, Wolfson MR, Shaffer TH, et al. Pregnancy and Outcome of Uterine Allotransplantation and Assisted Reproduction in Sheep. *J Minim Invasive Gynecol*. 2011 Mar;18(2):238–245.
37. Wranning CA, El-Akouri RR, Lundmark C, Dahm-Kähler P, Mölne J, Enskog A, et al. Auto-transplantation of the uterus in the domestic pig (*Sus scrofa*): Surgical technique and early reperfusion events. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*. 2006 Aug;32(4):358–367.
38. Avison DL, Defaria W, Tryphonopoulos P, Tekin A, Attia GR, Takahashi H, et al. Heterotopic uterus transplantation in a swine model. *Transplantation*. 2009 Aug;88(4):465–469.
39. Johannesson L, Enskog A, Dahm-Kähler P, Hanafy A, Chai DC, Mwenda JM, et al. Uterus transplantation in a non-human primate: Long-term follow-up after autologous transplantation. *Human Reproduction*. 2012;27(6):1640–1648.
40. Kisu I, Mihara M, Banno K, Hara H, Masugi Y, Araki J, et al. Uterus allotransplantation in cynomolgus macaque: A preliminary experience with non-human primate models. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*. 2014;40(4):907–918.

41. Johannesson L, Diaz-Garcia C, Leonhardt H, Dahm-Kähler P, Marcickiewicz J, Olausson M, et al. Vascular pedicle lengths after hysterectomy: Toward future human uterus transplantation. *Obstetrics and Gynecology*. 2012 Jun;119(6):1219–1225.
42. Gauthier T, Piver P, Pichon N, Bibes R, Guillaudeau A, Piccardo A, et al. Uterus retrieval process from brain dead donors. *Fertil Steril*. 2014;102(2):476–482.
43. Priore G Del, Stega J, Sieunarine K, Ungar L, Smith JR. Human Uterus Retrieval From a Multi-Organ Donor LEVEL OF EVIDENCE: III. Vol. 109, *Obstet Gynecol*. 2007.
44. Wranning CA, Mölne J, El-Akouri RR, Kurlberg G, Brännström M. Short-term ischaemic storage of human uterine myometrium - Basic studies towards uterine transplantation. *Human Reproduction*. 2005;20(10):2736–2744.
45. Ozkan O, Akar ME, Ozkan O, Erdogan O, Hadimioglu N, Yilmaz M, et al. Preliminary results of the first human uterus transplantation from a multiorgan donor. *Fertil Steril*. 2013;99(2).
46. Ozkan O, Ozkan O, Dogan NU, Bahceci M, Mendilcioglu I, Boynukalin K, et al. Birth of a Healthy Baby 9 Years after a Surgically Successful Deceased Donor Uterus Transplant. *Ann Surg*. 2022 May 1;275(5):825–832.
47. Richards EG, Farrell RM, Ricci S, Perni U, Quintini C, Tzakis A, et al. Uterus transplantation: state of the art in 2021. *J Assist Reprod Genet*. 2021;38(9):2251–2259.
48. Kvarnström N, Enskog A, Dahm-Kähler P, Brännström M. Live versus deceased donor in uterus transplantation. *Fertil Steril*. 2019 Jul 1;112(1):24–27.
49. Flyckt R, Davis A, Farrell R, Zimberg S, Tzakis A, Falcone T. Uterine Transplantation: Surgical Innovation in the Treatment of Uterine Factor Infertility. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada*. 2018 Jan 1;40(1):86–93.
50. Liu Y, Zhang Y, Ding Y, Chen G, Zhang X, Wang Y, et al. Clinical applications of uterus transplantation in China: Issues to take into consideration. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*. 2020 Mar 1;46(3):357–368.
51. Floerchinger B, Oberhuber R, Tullius SG. Effects of brain death on organ quality and transplant outcome. *Transplant Rev*. 2012;26(2):54–59.
52. Brännström M, Dahm Kähler P, Greite R, Mölne J, Díaz-García C, Tullius SG. Uterus transplantation: A rapidly expanding field. *Transplantation*. 2018 Apr 1;102(4):569–577.
53. Direção-Geral da Saúde. Conduta em Infertilidade. Norma da DGS. 2011.
54. Brucker SY, Strowitzki T, Taran FA, Rall K, Schöller D, Hoopmann M, et al. Living-donor uterus transplantation: Pre-, intra-, and postoperative parameters relevant to surgical success, pregnancy, and obstetrics with live births. *J Clin Med*. 2020 Aug 1;9(8):1–21.
55. Brännström M, Racowsky C, Carbonnel M, Wu J, Gargiulo A, Adashi EY, et al. Uterus transplantation: from research, through human trials and into the future. Vol. 29, *Human reproduction update*. NLM (Medline); 2023. p. 521–544.
56. Testa G, McKenna GJ, Gunby RT, Anthony T, Koon EC, Warren AM, et al. First live birth after uterus transplantation in the United States. *American Journal of Transplantation*. 2018 May 1;18(5):1270–1274.
57. Jones BP, Saso S, Bracewell-Milnes T, Thum MY, Nicopoullou J, Diaz-Garcia C, et al. Human uterine transplantation: a review of outcomes from the first 45 cases. *BJOG*. 2019 Oct 1;126(11):1310–1319.
58. Brännström M, Johannesson L, Dahm-Kähler P, Enskog A, Mölne J, Kvarnström N, et al. First clinical uterus transplantation trial: A six-month report. *Fertil Steril*. 2014;101(5):1228–1236.
59. Testa G, Koon EC, Johannesson L, McKenna GJ, Anthony T, Klintmalm GB, et al. Living Donor Uterus Transplantation: A Single Center's Observations and Lessons Learned From Early Setbacks to Technical Success. *American Journal of Transplantation*. 2017 Nov 1;17(11):2901–2910.
60. Chmel R, Novackova M, Janousek L, Matecha J, Pastor Z, Maluskova J, et al. Reevaluation and lessons learned from the first 9 cases of a Czech uterus transplantation trial: Four deceased donor and 5 living donor uterus transplantations. *American Journal of Transplantation*. 2019 Mar 1;19(3):855–864.

61. Wei L, Xue T, Tao KS, Zhang G, Zhao GY, Yu SQ, et al. Modified human uterus transplantation using ovarian veins for venous drainage: the first report of surgically successful robotic-assisted uterus procurement and follow-up for 12 months. *Fertil Steril*. 2017 Aug 1;108(2):346-356.e1.
62. Huang Y, Ding X, Chen B, Zhang G, Li A, Hua W, et al. Report of the first live birth after uterus transplantation in People's Republic of China. *Fertil Steril*. 2020 Nov 1;114(5):1108-1115.
63. Kisu I, Banno K, Mihara M, Hara H, Umene K, Adachi M, et al. A surgical technique using the ovarian vein in non-human primate models of potential living-donor surgery of uterus transplantation. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2015 Sep 1;94(9):942-948.
64. Shockley M, Arnolds K, Beran B, Rivas K, Escobar P, Tzakis A, et al. Uterine viability in the baboon after ligation of uterine vasculature: a pilot study to assess alternative perfusion and venous return for uterine transplantation. *Fertil Steril*. 2017 Apr 1;107(4):1078-1082.
65. Díaz-García C, Johannesson L, Enskog A, Tzakis A, Olausson M, Brännström M. Uterine transplantation research: Laboratory protocols for clinical application. *Mol Hum Reprod*. 2012 Feb;18(2):68-78.
66. Mölne J, Broecker V, Ekberg J, Nilsson O, Dahm-Kähler P, Brännström M. Monitoring of Human Uterus Transplantation With Cervical Biopsies: A Provisional Scoring System for Rejection. *American Journal of Transplantation*. 2017 Jun 1;17(6):1628-1636.
67. Brännström M, Dahm Kähler P, Greite R, Mölne J, Díaz-García C, Tullius SG. Uterus transplantation: A rapidly expanding field. *Transplantation*. 2018 Apr 1;102(4):569-577.
68. Brännström M, Belfort MA, Ayoubi JM. Uterus transplantation worldwide: Clinical activities and outcomes. *Curr Opin Organ Transplant*. 2021 Dec 1;26(6):616-626.
69. Johannesson L, Järholm S. Uterus transplantation: Current progress and future prospects. Vol. 8, *International Journal of Women's Health*. Dove Medical Press Ltd; 2016. p. 43-51.
70. Jones BP, Ranaei-Zamani N, Vali S, Williams N, Saso S, Thum M, et al. Options for acquiring motherhood in absolute uterine factor infertility; adoption, surrogacy and uterine transplantation. *The Obstetrician & Gynaecologist*. 2021 Apr;23(2):138-147.
71. Testa G, Koon EC, Johannesson L. Living Donor Uterus Transplant and Surrogacy: Ethical Analysis According to the Principle of Equipoise. *American Journal of Transplantation*. 2017 Apr 1;17(4):912-916.
72. Arora KS, Blake V. Uterus transplantation: Ethical and regulatory challenges. *J Med Ethics*. 2014;40(6):396-400.
73. Daar J, Klipstein S. Refocusing the ethical choices in womb transplantation. *J Law Biosci*. 2016 Aug 1;3(2):383-388.
74. Bruno B, Arora KS. Ethical Implications of Donor Type for Uterus Transplantation: Why We Should Remain Wary of Using Living Donors. *YALE JOURNAL OF BIOLOGY AND MEDICINE*. 2020;93:587-592.
75. Gauthier T, Piver P, Pichon N, Bibes R, Guillaudeau A, Piccardo A, et al. Uterus retrieval process from brain dead donors. *Fertil Steril*. 2014;102(2):476-482.
76. Richards EG, Agatista PK, Davis AC, Flyckt R, Mabel H, Falcone T, et al. Framing the diagnosis and treatment of absolute uterine factor infertility: Insights from in-depth interviews with uterus transplant trial participants. *AJOB Empir Bioeth*. 2019 Jan 2;10(1):23-35.
77. Lei n.º 46/2023 de 17 de agosto. *Diário da República: 1ª série, N.º 175 2023*.
78. Lei n.º 90/2021 de 16 de dezembro. *Diário da República: 1ª série, N.º 242 2021*.
79. Lefkowitz A, Edwards M, Balayla J. Ethical considerations in the era of the uterine transplant: An update of the Montreal Criteria for the Ethical Feasibility of Uterine Transplantation. *Fertil Steril*. 2013;100(4):924-926.

80. Riggan KA, Khan Z, Langstraat CL, Allyse MA. Provider Knowledge and Support of Uterus Transplantation: Surveying Multidisciplinary Team Members. *Mayo Clin Proc Innov Qual Outcomes*. 2020 Apr;4(2):150–158.
81. Bortoletto P, Hariton E, Farland L V., Goldman RH, Gargiulo AR. Uterine Transplantation: A Survey of Perceptions and Attitudes of American Reproductive Endocrinologists and Gynecologic Surgeons. *J Minim Invasive Gynecol*. 2018 Sep 1;25(6):974–979.
82. Brännström M. Uterus transplantation and beyond. *J Mater Sci Mater Med*. 2017 May 1;28(5).
83. Brännström M. Current status and future direction of uterus transplantation. Vol. 23, *Current Opinion in Organ Transplantation*. Lippincott Williams and Wilkins; 2018. p. 592–597.