

**ASPECTOS GINECOLÓGICOS E HORMONAIS DE PACIENTES
NEFROPATAS E TRANSPLANTADAS RENAIIS**

*GYNECOLOGIC AND HORMONAL ASPECTS OF CHRONIC KIDNEY
DISEASE AND TRANSPLANTATION*

Danitza Thomazi Gassen¹, Liliâne Diefenthaler Herter¹, Clotilde Garcia²,
Rossana Marroni¹, Maiga Milagre¹, Viviane Barros²

RESUMO

A prevalência de disfunção ovariana é alta em mulheres com doença renal crônica e parece resultar da disfunção em diversos níveis do eixo hipotálamo-hipófise-ovariano (HHO). Estas pacientes costumam apresentar ciclos irregulares, amenorréia, atraso no desenvolvimento puberal e baixa estatura. No entanto, em pacientes transplantadas renais, há uma melhora da função do eixo HHO, incluindo a melhora da fertilidade. Por isso, a contracepção após o transplante é importante e deve ter uma abordagem especializada. Ao prescrever um método contraceptivo, deve-se levar em conta a vulnerabilidade do órgão transplantado, os efeitos adversos, as interações medicamentosas, seus potenciais benefícios e malefícios e a condição clínica da paciente. O objetivo dessa revisão foi avaliar o eixo HHO das pacientes com doença renal crônica (DRC) ou transplante renal, bem como as peculiaridades da contracepção, uso de drogas e avaliação do colo uterino nessas pacientes.

Palavras-chave: *Doença renal crônica; transplante renal; disfunção ovariana; contracepção*

ABSTRACT

The prevalence of ovarian dysfunction is high in women with CKD and seems to result from dysfunction at several levels along hypothalamic-pituitary-ovarian (HPO) axis. This situation results in menstrual disturbances or even amenorrhea, late puberty, and low stature. On the other hand, kidney transplantation can improve these abnormalities and also increase fertility. The contraception after transplantation is important and must have a specialized approach. When prescribing a contraceptive method, the vulnerability of the graft, side effects, drug interaction and clinical condition of the patient must be evaluated. The objective of this review was to evaluate the HPO axis of patients with chronic kidney disease (CKD) or kidney transplantation and the peculiarities of contraception, drug and cervical assessment in these patients.

Key words: *Chronic renal disease; kidney transplantation; ovarian dysfunction; contraception*

Rev HCPA 2009;29(3):239-245

As pacientes com doença renal crônica (DRC), em tratamento conservador ou dialítico, geralmente têm ciclos irregulares, anovulação ou mesmo amenorréia (1). Outros sintomas podem incluir galactorréia, diminuição da libido e infertilidade. Nas adolescentes, pode-se observar atraso no desenvolvimento puberal, baixa estatura e retardo na maturação óssea (2,3). Por outro lado, o transplante renal, além de melhorar a função renal, também melhora e/ou ameniza esses distúrbios hormonais.

Após o transplante renal, os ciclos podem voltar a ser ovulatórios, o que aumenta o risco de uma gestação indesejada nas adolescentes. Esta gestação não planejada muitas vezes ocorre em um momento inadequado do ponto de vista metabólico e de risco de rejeição do enxerto.

O objetivo dessa revisão foi avaliar o eixo HHO das pacientes com doença renal crônica (DRC) ou transplante renal, bem como as peculiaridades da contracepção, uso de drogas e avaliação do colo uterino nessas pacientes.

EIXO HIPOTÁLAMO-HIPÓFISE-OVARIANO

Doença renal crônica

A prevalência de disfunção ovariana é alta em mulheres com DRC (4). Esse padrão anovulatório pode resultar na disfunção em diversos níveis do eixo HHO (5). Especula-se que a uremia possa estar envolvida nesse processo pelo seu efeito no eixo, nos órgãos terminais ou no metabolismo periférico dos hormônios. Os altos níveis de prolactina também podem fazer parte desse processo.

As pacientes pré-menopáusicas com DRC têm níveis de LH elevados e níveis de FSH, estrógeno e progesterona normais ou baixos (4,6). Matuszkiewicz et al. (7) observaram níveis de estradiol baixos apenas nas mulheres amenorreicas em comparação às que tinham ciclos menstruais regulares ou não. O padrão pulsátil das gonadotrofinas parece estar alterado, sendo o padrão acíclico o mais frequente entre as pacientes urêmicas (4). Após a administração de

1. Setor de Ginecologia da Infância e Adolescência (SEGIA), Hospital da Criança Santo Antonio, Complexo Hospitalar Santa Casa de Porto Alegre.

2. Departamento de Nefrologia, Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre.

Contato: Danitza Gassen. E-mail: danitzagassen@bol.com.br (Porto Alegre, RS, Brasil).

citrato de clomifene, os níveis plasmáticos de LH, FSH e estradiol se elevam, sugerindo que o ovário é responsivo às gonadotrofinas e que a produção e liberação de gonadotrofinas pela pituitária estão intactas. O *feedback* positivo do estradiol no meio do ciclo está alterado por mecanismos ainda desconhecidos, impedindo o pico ovulatório de LH nestas pacientes (4,8,9).

Os níveis de prolactina geralmente são elevados em pacientes urêmicas em tratamento conservador ou dialítico, o que poderia contribuir para a anovulação. O *clearance* da prolactina está diminuído em 1/3 na DRC, mas a contribuição exata do rim no metabolismo da prolactina não é conhecida. Sugere-se uma desordem hipofisária e no metabolismo periférico da prolactina (10). Todas essas alterações hormonais não parecem se modificar com o tipo de tratamento dialítico (6,11).

Existem poucos estudos avaliando o perfil hormonal de mulheres em tratamento com eritropoietina humana recombinante (EPO). Alguns estudos mostraram que pacientes em tratamento com esta medicação apresentaram melhora dos níveis de prolactina (12,13), mas estes resultados não foram confirmados por outros estudos (14,15).

Altos níveis de LH e FSH basais e a falta de resposta ao *Gonadotropin Releasing Hormonal* (GnRH) têm sido descritos em crianças pré-púberes com DRC. Estes níveis tendem a retornar ao normal após o transplante (2,16,17). No entanto, Castellano et al. (18) avaliaram 24 crianças pré-púberes, sendo 7 meninas com DRC e 19 controles, e encontraram níveis basais de FSH e LH normais em contraste à maioria dos estudos e em concordância com Giusti et al. (19). Após a administração de GnRH, a resposta do FSH foi menor no grupo com DRC comparado ao controle sadio. A puberdade pode estar atrasada nestas pacientes dependendo do tempo e severidade da DRC. Van Diemen-Steenvoorde (20) observou a menarca ocorrendo com 15,3 anos de idade cronológica e 12,9 anos de idade óssea.

Transplantadas renais

Após o transplante renal, a função do eixo HHO geralmente melhora, mas a sua restauração não é sempre possível. Pietrzak et al. (21) observaram que 40% das pacientes transplantadas tinham ciclos ovulatórios e fase lútea normal, 40% tinham ciclos ovulatórios e fase lútea curta e 20% tinham ciclos anovulatórios. Esses dados se aproximam de outros estudos publicados, com taxas de ovulação que variam de 50 a 82% (22,23). A fase lútea curta nas mulheres transplantadas foi o problema reprodutivo e endocrinológico mais comum relatado nesses estudos.

A normalização do eixo geralmente ocorre em 6 meses. Saha et al. (24) demonstraram que o hipogonadismo hipergonadotrófico das pacientes urêmicas teve uma mudança temporária para hipogonadismo hipogonadotrófico em 2-3 semanas, seguido pela normalização do eixo em 6 meses. Não foi observado uma diferença significativa nas concentrações de LH, FSH e estradiol entre mulheres transplantadas e controles saudáveis (23). Pietrzak et al. (22) encontraram níveis de estradiol na fase folicular significativamente maiores nas mulheres transplantadas renais em relação ao controle.

O transplante renal tende a melhorar significativamente os níveis de prolactina, que ainda permanecem elevados em comparação aos controles sadios (23,24).

Tauchmanova et al. (25) encontraram níveis de testosterona e sulfato de deidroepiandrosterona (SDHEA) significativamente menores nas mulheres transplantadas renais comparadas aos controles sadios, e níveis similares de androstenediona e de 17 OH-progesterona. Pietrzak et al. (22) encontraram níveis de testosterona significativamente menores nas pacientes transplantadas, em relação a controles sadios.

Quanto aos efeitos das drogas imunossupressoras, não há estudos randomizados que avaliem o efeito dos agentes imunossupressores no ovário. Alguns estudos em animais mostraram que doses imunoterapêuticas de ciclosporina A resultaram em citotoxicidade e disfunção ovariana (26). Outros compararam diferentes regimes de imunossupressores na função gonadal de homens e mulheres e não mostraram diferenças clínicas ou hormonais (16). O hirsutismo pode ocorrer nas pacientes transplantadas secundário ao uso de ciclosporina (27).

CRESCIMENTO ESTATURAL

A produção de hormônio de crescimento *Growth Hormone* (GH) está comprometida tanto nas pacientes com DRC quanto nas transplantadas renais, levando à baixa estatura de difícil recuperação e manejo.

Na maioria dos estudos, a altura final dos indivíduos após o transplante sem tratamento com GH atinge usualmente entre 2 e 3 desvios-padrão abaixo da média (3,28). Essa baixa estatura observada nas crianças com DRC é multifatorial, no entanto, a principal causa é a redução na secreção e resistência periférica ao GH e fator de crescimento insulina-símile 1 (29). As outras causas incluem as nutricionais, acidose metabólica, hipocalcemia, anemia e uso de corticosteróides.

O retardo no crescimento estatural aparece principalmente durante o período do tratamento conservador e dialítico. A recuperação da altura ocorre em somente 30-50% dessas pacientes após o transplante, sendo o crescimento maior

quanto mais jovem é a paciente transplantada e se a função renal é adequada (30,31).

Nissel et al. (32) avaliaram 37 crianças pós-transplante (19 meninas) por 8,5 anos e constataram que a média de velocidade aumentou significativamente de 4,9 para 8,0 cm/ano quando o transplante ocorria antes da puberdade. A recuperação da altura destas pacientes foi reduzida em 20% devido ao menor ganho estatural das pacientes púberes e ao déficit de crescimento existente no período pré-transplante.

A administração de GH tem se mostrado benéfica e seu uso estudado em diversos estágios da doença renal (33-35). Observa-se que o GH recombinante usado em crianças antes e após o transplante aumenta significativamente a altura final em 1,0 a 1,5 DP acima da média esperada e que o benefício é maior se iniciado antes da puberdade e se usado por tempo prolongado (36). A melhora da altura final, mais próxima da altura-alvo estimada, proporciona para essas pacientes uma melhora da autoestima e maior integração social. No entanto, o uso do GH após o transplante deve ser cauteloso pela possibilidade de rejeição aguda do enxerto e deve ser discutido com a equipe de transplante.

CONTRACEPÇÃO

Na década de 30 até a década de 70, era preconizada a esterilização e até a interrupção da gestação em mulheres com doença renal. Atualmente, com o avanço dos programas dialíticos, o uso da eritropoietina e o melhor controle clínico das pacientes permite que a gestação possa ocorrer com acompanhamento multidisciplinar, atentando para hipertensão arterial, pré-eclâmpsia, polidrâmnio, restrição de crescimento intrauterino e prematuridade (37).

As taxas de gestação em mulheres que estão em tratamento dialítico se encontram em torno de 0,3 até 7% (38,39). Em pacientes com DRC avançada, pela baixa taxa de fertilidade, pode-se sugerir apenas métodos de barreira, a fim de evitar os efeitos adversos dos métodos hormonais ou dispositivo intrauterino (DIU) (40). Por outro lado, casos com ciclos regulares, ou não aderentes aos métodos de barreira devem ser individualizados.

Após o transplante renal, as taxas de gestação aumentam consideravelmente e a paciente transplantada deverá ser alertada sobre isto e receber atendimento especializado. Não há consenso a respeito da contracepção em mulheres transplantadas. Ao prescrever um método contraceptivo, deve-se levar em conta a vulnerabilidade do órgão transplantado, os efeitos adversos, as interações medicamentosas e a condição clínica da paciente. A Comissão de Transplantes de Sevilha publicou em 2007 algumas atualizações nessa área e que são con-

cordantes com a Associação Médica Argentina de Anticoncepção (41,42):

Ligadura Tubária: a ligadura tubária não é o melhor método nas adolescentes, já que a gestação após o transplante pode transcorrer muito bem com cuidados especiais e em casos selecionados. Assim, a esterilização só deve ser feita naquelas pacientes com prole completa (43).

Métodos de Barreira: são os mais seguros quanto a efeitos secundários, mas têm alto índice de falha. No entanto, o condom deverá sempre ser recomendado a fim de prevenir doenças sexualmente transmissíveis.

Anticoncepcional Oral Combinado (ACO): a excreção dos metabólitos dos esteróides é fundamentalmente renal e mínima pela via fecal. Os níveis dos metabólitos esteróides circulantes podem estar aumentados na doença renal, mas isso não parece provocar grande impacto nos níveis circulantes de esteróides sexuais ativos (44).

Segundo a Comissão de Transplantes de Sevilha e a Associação Médica Argentina de Anticoncepção (41,42), mulheres com função normal e que permanecem estáveis 6 a 8 meses após o transplante podem usar contraceptivos combinados orais com baixa dose de etinilestradiol. No entanto, deve-se ter uma atenção especial na prescrição de contraceptivo contendo drospirina, pois esse fármaco pode aumentar os níveis de potássio sérico, não sendo recomendada em pacientes com DRC ou em qualquer outra patologia ou em uso de medicações que elevam o potássio sérico.

Os ACOs podem aumentar a biodisponibilidade de fármacos imunossuppressores como ciclosporina (além de aumentar a hepatotoxicidade), tacrolimus e sirolimus e aumentar a concentração da prednisolona em 30%. A monitorização dos níveis desses fármacos é obrigatória, sendo que alguns autores sugerem o uso contínuo do ACO a fim de evitar flutuações hormonais.

A excreção do etinilestradiol é 40% renal e 60% biliar e a do estradiol é 90% renal e de 10% biliar.

É possível que os contraceptivos combinados injetáveis tenham um menor impacto na hipercoagulabilidade e no aumento da tensão arterial por não apresentar metabolismo hepático de primeira passagem. No entanto, há poucos estudos que comparem os métodos orais e não orais quanto ao impacto renal e hepático nas nefropatas.

Anticoncepcionais com Progestágenos: se houver contra-indicação aos estrógenos, os progestágenos são efetivos e as interações medicamentosas são mínimas.

O uso do acetato de medroxiprogesterona de depósito pode ter como efeitos adversos a irregularidade menstrual, o ganho de peso e a

diminuição da densidade mineral óssea. A redução da densidade mineral óssea pode ser relevante naquelas pacientes que já apresentam osteoporose antes do transplante como resultado da doença crônica, desnutrição e tratamento com corticosteróides. Diante disso, a Associação Médica Argentina de Anticoncepção recomenda que nestes casos, deve-se manter adequada ingestão de cálcio e vitamina D, exercício físico regular e controle com densitometria óssea.

DIU: o DIU de cobre está relativamente contraindicado em pacientes transplantadas pela possibilidade de menor eficácia nas pacientes em uso de imunossuppressores, o que teoricamente diminuiria a reação inflamatória do DIU. Nas pacientes dialíticas ou nefropatas, o DIU também pode aumentar o sangramento uterino que já pode estar aumentado pela própria doença de base. No entanto, o uso do DIU vem sendo discutido como uma alternativa nessas pacientes pela sua boa efetividade, longa duração, ausência de interações medicamentosas e por ser um método reversível. Além disso, não há estudos suficientes que comprovem a diminuição da eficácia nas pacientes transplantadas. Postula-se que os macrófagos têm o principal papel na destruição do óvulo e do espermatozóide e que as drogas imunossupressoras têm mínimo efeito na ativação e destruição dos macrófagos e que agem principalmente através das células T e, no caso dos corticosteróides, podem até aumentar a atividade dos macrófagos (45). Quanto ao risco de infecção, houve um estudo bem controlado no Kenya com pacientes soropositivas e que mostrou não haver aumento do risco de doença inflamatória pélvica (46). Ainda não há estudos disponíveis para o uso específico de DIU com levonorgestrel como contraceptivo nas pacientes transplantadas. A Organização Mundial da Saúde (OMS) (47) atribui categoria 2 ao uso de DIU de cobre ou com levonorgestrel para pacientes soropositivas ou lúpicas em uso de imunossuppressores.

Pílula de Emergência: é segura, efetiva e deve ser oferecida às pacientes transplantadas que a necessitarem.

Sabendo-se dos riscos de uma gestação não planejada e que a taxa de fertilidade aumenta consideravelmente após o transplante, a contracepção é extremamente importante e deve ser preocupação de toda a equipe. O acompanhamento regular e frequente dessas pacientes, principalmente das adolescentes, com uma equipe especializada é a melhor forma de se evitar uma gravidez.

CUIDADOS COM DROGAS DE USO CORRENTE EM GINECOLOGIA

Deve-se dar atenção a algumas drogas de uso corrente em ginecologia que necessitam de ajuste de dose conforme a função renal da paciente conforme ilustra a Tabela 1.

Convém ressaltar que os anti-inflamatórios não esteróides, geralmente indicados na dismenorréia ou sangramento uterino disfuncional, não devem ser usados nas pacientes com DRC ou transplantadas renais pela sua nefrotoxicidade.

Tabela 1 - Ajuste de medicações de uso ginecológico e função renal.

Exige precaução
Fluconazol: não é necessário ajuste se o tratamento for de dose única ou dose única semanal (150 mg)
Itraconazol: não necessita ajuste, mas aumenta o nível dos imunossuppressores os quais necessitam controle
Azitromicina: não necessita ajuste, mas altera o nível dos imunossuppressores os quais necessitam controle
Ajustar conforme a função renal
Quinolonas
Aciclovir
Metronidazol: Os níveis plasmáticos de ciclosporina e creatinina devem ser rigorosamente monitorizados.
Não necessita ajuste
Doxiciclina
Ceftriaxone
Penicilina G benzatina

AVALIAÇÃO DO COLO UTERINO

A neoplasia cervical já foi relatada como a segunda mais comum em mulheres, após o câncer de pele (48). Sillman et al. (49) observaram que pacientes transplantadas têm risco 20 vezes maior de desenvolver displasia anogenital. As pacientes transplantadas apresentam alto risco para lesões cervicais de alto grau porque a imunossupressão permite maior replicação dos vírus oncogênicos e permite que as células neoplásicas se multipliquem mais rapidamente.

A neoplasia cervical é uma das poucas que pode ser evitada e rastreada antes e após o transplante. No entanto, o seu rastreamento muitas vezes não é satisfatório. Em um estudo no Reino Unido, se observou que das 173 mulheres que tinham transplante renal e que deveriam realizar o citopatológico (CP) de colo uterino, apenas 10% seguiram o *screening* anual. Das que realizaram CP de colo, 20% tinham alteração de leve a alto grau, comparadas com 7% das mulheres sem transplante (50).

Os autores divergem quanto à frequência de rastreamento em pacientes imunossuprimidas. Nappi et al. (51) recomendam CP e colposcopias semestrais para pacientes soropositivas, além de optar por tratamento excisional em lesões de baixo grau. Paternoster et al. (52) recomendam CP de colo uterino 6 meses antes do transplante a fim de tratar uma lesão pré-estabelecida. Veroux et al. (53) recomendam teste do HPV e CP de colo uterino em todas as pacientes: se o teste do HPV for positivo, manter acompanhamento semestral com CP de colo e teste do HPV e se negativo, manter seguimento anual.

Em nosso serviço, realizamos coleta de citopatológico, colposcopia e vulvosscopia em todas as pacientes transplantadas, sexualmente ativas, a cada 6 meses. Nos casos de alteração citológica ou colposcópica de baixo ou alto grau, realizamos a biópsia para confirmação. Nos casos de lesões intraepiteliais de alto grau, indicamos sempre tratamento excisional e nas lesões de baixo grau, tratamento preferencialmente excisional.

Apesar de não haver estudos suficientes acerca da eficácia da vacina do HPV em transplantadas renais, ela poderia ser de auxílio na tentativa de diminuir a contaminação pelo HPV e, conseqüentemente, as displasias, as lesões multifocais e as recorrências frequentes nesse grupo.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

As alterações no eixo HHO encontrado nas mulheres com DRC e nas transplantadas renais devem alertar o ginecologista para vários problemas como alterações menstruais, infertilida-

de, diminuição da libido, galactorréia, baixa estatura e alterações no desenvolvimento puberal nas meninas.

A avaliação rotineira do colo uterino, preferencialmente semestral, em pacientes em uso de imunossupressores é mandatória, pelo alto risco de displasia cervicais.

Proporcionar uma contracepção eficaz e segura nessas pacientes, principalmente nas adolescentes, talvez seja a maior preocupação do ginecologista e do nefrologista, devido aos riscos de uma gestação em um momento de instabilidade da doença ou do transplante.

Esses dados reforçam a necessidade de acompanhamento ginecológico especializado em pacientes com DRC e transplantadas renais.

REFERÊNCIAS

1. Holley JL, Schmidt RJ, Bender FH. Gynecology and reproductive issues in women on dialysis. *Am J Kidney Dis.* 1997;29(5):685-90.
2. Ferraris JR, Domene HM, Escobar ME. Hormonal profile in prepubertal females with chronic renal failure before and under hemodialysis and after renal transplantation. *Acta Endocrinol (Copenh).* 1987;15:289-96.
3. Wühl E; Schaefer F. Puberty in chronic renal failure. *Adv Ren Replace Ther.* 1999;6(4):335-43.
4. Lim VS, Henriquez C, Sievertsen G, Frohman LA. Ovarian function in chronic renal failure: evidence suggesting hypothalamic anovulation. *Ann Intern Med.* 1980;93(1):21-7.
5. Otieno MR, Mc Ligeyo SO, Kigundu CS. Menstrual disorders in patients with chronic renal failure. *East Afr Med J.* 1993;70(1):6-9.
6. Mantouvalos H, Metallinos C, Makrygiannakis A, Gouskos A. Sex hormones in women on hemodialysis. *Int J Gynaecol Obstet.* 1984;22(5):367-70.
7. Matuszkiewicz-Rowinska J, Skórzewska K, Radowicki S. Menstrual disturbances and alterations in hypophyseal gonadal axis in end-stage premenopausal women undergoing hemodialysis: a multi-center study. *Pol Arch Med Wewn.* 2003;109(6):609-15.
8. Lim VS, Auletta F, Kathpalia S, Frohman LA. Gonadal function in women with chronic renal failure: a study of hypothalamic-pituitary-ovarian axis. *Proceedings of the Clinical Dialysis and Transplant Forum.* 1977;7:39-47.
9. Lim VS. Reproductive function in patients with renal insufficiency. *Am J Kidney Dis.* 1987;9:363-7.
10. Massry's and Glasscock's Textbook of Nephrology. Role of the Kidney in Hormone metabolism. Ed Lippincott Williams & Wilkins 2001.
11. Chisvert LJ, Valderrabano QF. Alterations of the hypophyseal-gonadal axis in chronic renal insufficiency and after renal transplantation. *An Med Interna.* 1991;8(12):587-94.

12. Shaefer RM, Kokot F, Knerner B. Normalization of serum prolactin levels in hemodialysis patients on recombinant human erythropoietin. *Int J Artif Organs*. 1989;12(7):445-9.
13. Yeksan M, Tamer N, Cirit M, Türk S, Akhan G, Akkus I, Erkul I. Effect of recombinant human erythropoietin (r-HuEPO) therapy on plasma FT3, FT4, TSH, FSH, LH, free testosterone and prolactin levels in hemodialysis patients. *Int J Artif Organs*. 1992;15(10):585-9.
14. Dal Maso RC, Cavagna Neto M, Yu L et al. Perfil sexual hormonal de mulheres em programa crônico de diálise em tratamento com EPO. *Rev Assoc Med Bras*. 2003;49(4):418-23.
15. Resić H, Alajbegović A, Sahović V, Suljić E, Mesić E, Javorić R. [Effect of erythropoietin on gonadotropic hormones and sexual function in patients on hemodialysis] *Med Arh*. 2004;58(2):113-5.
16. Handelsman DJ. Hypothalamic-pituitary-gonadal dysfunction in renal failure: dialysis and renal transplantation. *End Rev*. 1985;6:151-82.
17. Oertel PJ, Lictwall DK, Hafner S. Hypothalamo-pituitary-gonadal axis in children with chronic renal failure. *Kidney Int*. 1983;115:34-9.
18. Castellano M, Turconi A, Chaler E et al. Hypothalamic-pituitary-gonadal function in prepubertal boys and girls with chronic renal failure. *J Pediatr*. 1993;122 (1):46-51.
19. Giusti M, Perfumo F, Verrina E. Biological activity of luteinizing hormone in uraemic children: spontaneous nocturnal secretion and changes after administration of exogenous pulsatile luteinizing hormone releasing hormone: preliminary observations. *Pediatr Nephrol*. 1991;5:559-65.
20. Van Diemen-Steenvoorde R, Donckerwolcke RA, Brackel H et al. Growth and sexual maturation in children after kidney transplantation. *J Pediatr*. 1987;110:351-6.
21. Pietrzak B, Marianowski L, Gradowska L. Ovarian function in women after kidney transplantation. *Wiad Lek*. 1994;47:625-8.
22. Pietrzak B, Cyganek A, Jabiry-Zieniewicz Z et al. Function of the ovaries in female kidney transplant recipients. *Transplant Proc*. 2006;38(1):180-3.
23. Yildirim Y, Tinar S, Yildirim YK, Inal M. Comparison of pituitary-ovarian function in patients who have undergone successful renal transplantation and healthy women. *Fertil Steril*. 2005;83(5):1553-6.
24. Saha MT, Saha HH, Niskanen LK et al. Time course of serum prolactin and sex hormones following successful renal transplantation. *Nephron*. 2002;92(3):735-7.
25. Tauchmanová L, Carrano R, Sabbatini M. Hypothalamic-pituitary-gonadal axis function after successful kidney transplantation in men and women. *Hum Reprod*. 2004;19(4):867-73.
26. Esquifino AI, Moreno ML, Arce A et al. Effects of cyclosporine at the hypothalamic-pituitary axis in pituitary-grafted young female rats. *J Endocrinol*. 1995;144(1):159-64.
27. Willetts IE, Trompeter RS. Experience with cyclosporine in pediatric renal transplantation. *Transplant Proc*. 2004;36(2):211S-215S.
28. Potter D, Feduska N, Melzer J et al. Twenty years of renal transplantation in children. *Pediatrics*. 1986;77:465-70.
29. Lee PDK, Ohlel PJ. IGF binding proteins in growth retarded children with chronic renal failure *Pediatr Res*. 1989;26:308-14.
30. Englund MS, Tydén T, Wisktad I. Growth impairment at renal transplantation - A determinant of growth and final height. *Pediatr Transplantation*. 2003;7:192-9.
31. Hokken-Koelega ACS, Van Zaal MAE, Ridder MAJ et al. Growth after renal transplantation in prepubertal children: impact of various treatment modalities. *Pediatr Res*. 1994;35:367-71.
32. Nissel R, Brázda I, Feneberg R, Wigger M et al. Effect of renal transplantation in childhood on longitudinal growth and adult height. *Kidney Int* 2004 Aug, 66(2):792-800.
33. Hokken-Koelega ACS. Growth hormone treatment in children before and after renal transplantation. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 1996;9:359-64.
34. Simon D, Rosilio M, Maisin A, Remesy M et al. Post graft development of short children treated with growth hormone before kidney graft. *Pediatr Nephrol*. 1999;13(9):723-9.
35. Oliveira J, Machado Neto FA, Morcillo A et al. Insuficiência Renal Crônica e Hormônio de Crescimento: Efeitos no Eixo GH-IGF e na Leptina *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2005;49(6).
36. Haffner D; Schaefer F. Does recombinant growth hormone improve adult height in children with chronic renal failure? *Semin Nephrol*. 2001;21(5):490-7.
37. Zanlorenzi VP, Ribeiro RGT, Kahhale S, Zugaid M. Gestaç o na paciente dial tica. *Femina* 2009 37(7):349-55.
38. Bagon JA, Vernaev H, De Muyllder X et al. Pregnancy and dialysis. *Am J Kidney Dis*. 1998;31(5):863-4.
39. Schimdt RJ, Holley JL. Fertility and contraception in end-stage renal disease. *Adv Ren Replace Ther*. 1998;5(1):38-44.
40. Neinstein LS, Katz B. Contraceptive use in the chronically ill adolescent female. Part II. *J Adolesc Health Care*. 1986;7(5):350-60.
41. Actualizaciones en trasplantes 2007. Hospitales Universitarios Virgen del Rocío – Comisión de trasplantes. Sevilla, 2007.
42. Anticoncepci n del Siglo XXI. Asociación Médica Argentina de Anticoncepci n. Buenos Aires. Asuncione Hnos. 2005;597-605.
43. Sucato GS, Murray PJ. Gynecologic health care for the adolescent solid organ transplant recipient. *Pediatr Transplantation*. 2005;9:346–56.
44. O'Donnell D. Contraception in the female transplant recipient. *Dial Transplant*. 1986;15:610-2.

45. Estes CM, Westhoff C. Contraception for the Transplant Patient. *Semin Perinatol.* 2007;31:372-7.
46. Morrison C, Sekadde-Kingondu C, Sinei S et al. Is the intrauterine device appropriate contraception for HIV-1 infected women? *Br J Obstet Gynaecol.* 2001;108:784-90.
47. Medical Eligibility Criteria for Contraception Use. OMS Update 2008.
48. Penn I. Cancers in cyclosporine-treated vs azathioprine-treated patients. *Transplant Proc.* 1996;28:876-8.
49. Sillman FH, Sentovich S, Shaffer D. Ano-genital neoplasia in renal transplant patient. *Ann Transpl.* 1997;2:59-66.
50. Courtney AE, Leinard N, O'Neil CJ et al. The uptake of cervical cancer screening by renal transplant recipients. *Nephrol Dial Transplant.* 2009;24:647-52.
51. Nappi L, Carriero C, Bettocchi S et al. Cervical squamous intraepithelial lesions of low-grade in HIV-infected women: recurrence, persistence and progression, in treated and untreated women. *Eur J Gynecol Reprod Biol.* 2005;121:226-32.
52. Paternoster DM, Cester M, Resente C et al. Human Papilloma Virus infection and cervical intraepithelial neoplasia in transplanted patients. *Transplantation Proceedings* 2008 40, 1877-80.
53. Veroux M, Corona D, Scalia G et al. Surveillance of human papilloma virus infection and cervical cancer in kidney transplant recipients: preliminary data. *Transplant Proc.* 2009;41(4):1191-4.

Recebido: 18/02/09

Aceito: 20/08/09