

NORMALIZAÇÃO DOS CICLOS MENSTRUAIS E GRAVIDEZ APÓS TRANSPLANTE DE FÍGADO

Mônica Beatriz PAROLIN*, Júlio Cezar Uili COELHO**, Elizabeth BALBI*,
Júlio Cesar WIEDERKEHR***, Marciano ANGHINONI**** e Aissar Eduardo NASSIF*****

RESUMO – O objetivo do presente estudo é avaliar os efeitos do transplante hepático bem sucedido nas alterações dos ciclos menstruais e da fertilidade observadas em mulheres com hepatopatia crônica. Doze mulheres com idade de 17 a 54 anos submetidas a transplante hepático foram avaliadas. As seguintes variáveis foram analisadas: idade, etiologia da hepatopatia, padrão da menstruação, período de amenorréia, antes e após o transplante, e ocorrência de gravidez após o transplante. A idade média das pacientes foi de $36 \pm 12,6$ anos. Pacientes com cirrose biliar primária não apresentavam amenorréia antes do transplante. Os demais pacientes apresentavam amenorréia por 3 meses a 11 anos antes do transplante. Recuperação rápida da menstruação ocorreu em todos pacientes após o transplante ($3,1 \pm 1,2$ meses). Duas pacientes engravidaram um e três anos após o transplante. Conclui-se deste estudo que a maioria das mulheres que apresenta amenorréia secundária à doença hepática avançada, volta a ter ciclos menstruais normais aproximadamente três meses após o transplante hepático e podem engravidar.

DESCRITORES – Transplante de fígado. Cirrose hepática. Amenorréia. Ciclo menstrual. Gravidez.

INTRODUÇÃO

A amenorréia é reconhecidamente uma complicação de todos os tipos de doença hepática avançada, afetando mais de 50% das pacientes⁽²⁾. Embora a amenorréia secundária seja a mais comum apresentação das pacientes em virtude das alterações hormonais pela doença crônica, a amenorréia primária ocorre associada a alguns casos como, por exemplo, na hepatite auto-imune. Outras irregularidades menstruais freqüentemente observadas incluem a menorragia e oligo-

menorréia, sendo estas mais comuns nas pacientes com cirrose biliar primária.

As bases endocrinológicas das alterações menstruais nas mulheres com cirrose incluem três mecanismos:^(1,2,3,4) 1- efeitos centrais envolvendo o eixo hipotálamo-hipofisário; 2- efeitos periféricos secundários ao "shunt" portossistêmico; 3- efeitos decorrentes do estado nutricional da paciente. O alcoolismo também é responsável por alterações menstruais, sendo relatado que mais de 60% das mulheres com história progressiva de abuso

* Hepatologista do Serviço de Transplante Hepático do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná.

** Professor Titular e Chefe do Serviço de Transplante Hepático do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná.

*** Professor Adjunto do Serviço de Transplante Hepático do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná.

**** Acadêmicos de Medicina da Universidade Federal do Paraná.

Endereço para correspondência: Dr. Júlio Coelho - Rua Bento Viana, 1140 - apto. 2202 - 80240-110 - Curitiba, PR.

de álcool, têm alterações menstruais que são reversíveis após a abstinência.

A potencial reversibilidade dos distúrbios menstruais nos casos mais avançados de doença hepática é incerta, contudo um grande número de estudos vem demonstrando este fato após transplantes de fígado realizados com sucesso (5, 6, 7, 8, 9). Atualmente, isto se torna clinicamente mais importante visto que com a rápida expansão dos programas de transplante, o número de pacientes que retornam a fertilidade após a cirurgia é cada vez maior. Nasce daí a necessidade da adoção de condutas de contracepção ou orientação quando a gravidez é desejada. O objetivo do presente estudo é avaliar os efeitos do transplante hepático bem sucedido nas alterações dos ciclos menstruais e da fertilidade observadas em pacientes portadoras de hepatopatia crônica em idade fértil.

PACIENTE E MÉTODOS

Trinta e nove pacientes do sexo feminino foram submetidas a transplante hepático ortotópico (THO), no Serviço de Transplante Hepático do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná, no período de setembro de 1991 até março de 1998.

Deste grupo, 27 pacientes foram excluídas: 12 por terem evoluído para óbito no pós-transplante imediato e tardio; seis por abandonarem o acompanhamento no serviço; nove por se encontrarem fora da faixa etária de inclusão no estudo, considerada de 17 a 54 anos.

As 12 pacientes incluídas no estudo aplicou-se um questionário, no qual foram abordadas as seguintes variáveis: idade, indicação do transplante, tempo de amenorréia pós-transplante, procedimentos ginecológicos e gestações. Seguindo critérios utilizados, as pacientes foram divididas em três grupos tomando por base a etiologia: Grupo A - pacientes com cirrose biliar primária (quatro pacientes); Grupo B -

pacientes com outras formas de doença hepática crônica (quatro pacientes com hepatite auto-imune, uma com hepatite crônica pelo vírus C, uma com síndrome de Alagille e uma com cirrose criptogenética); Grupo C - pacientes sem doença hepática crônica (uma paciente com adenoma gigante).

RESULTADOS

A média de idade das pacientes estudadas foi de $36 \pm 12,6$ anos (média \pm desvio padrão). As pacientes dos grupos A e C não apresentavam amenorréia no período pré-transplante, sendo mais freqüente no grupo A outras alterações menstruais como oligomenorréia e alterações dos ciclos. Todas as pacientes do grupo B apresentavam amenorréia secundária pré-transplante, num período variável de 3 meses a 11 anos. Após a realização do THO, observou-se o retorno ao padrão menstrual normal em todas as pacientes do grupo B com tempo médio de $3,1 \pm 1,2$ meses.

Em relação a métodos contraceptivos, das 12 pacientes avaliadas, quatro negavam vida sexual ativa, três usavam método de tabela, duas usavam método de barreira (condom), duas já tinham realizado laqueadura tubária e uma paciente mantinha vida sexual com parceiro fixo vasectomizado.

Duas pacientes do grupo estudado apresentaram gestação, com intervalos de um e três anos pós-transplante. A primeira, 28 anos, branca, era portadora de hepatite auto-imune não responsiva a tratamento imunossupressor. Foi, então, submetida a THO em abril de 1996, sendo mantida em esquema triplice de imunossupressão (ciclosporina, azatioprina e corticosteróide), com retorno em três meses à normalização dos ciclos menstruais. Em outubro de 1997, foi atendida com queixa de amenorréia há seis meses, cuja investigação evidenciou gestação de feto único, longitudinal e cefálico com 28 semanas.

Em janeiro de 1998 foi admitida no serviço com quadro de amniorrexis prematura, sendo submetida a parto cesáreo sob anestesia raquidiana, dando à luz concepto do sexo feminino, com APGAR de 3/9, PARKIN de 38 1/2 semanas, pesando 2320 gramas. Mãe e filha receberam alta no quinto dia de pós-operatório.

A segunda paciente, 29 anos, branca, era também portadora de insuficiência hepática por hepatite auto-imune e foi submetida a THO em maio de 1995. Foi mantida em esquema triplice de imunossupressão, optando-se pela suspensão da azatioprina no momento do diagnóstico da gestação em janeiro de 1998. Atualmente a paciente está completando o sétimo mês de gravidez, mantendo estáveis os níveis séricos de ciclosporina e bioquímica hepática, e em acompanhamento pelos Serviços de Transplante Hepático e Obstetrícia.

DISCUSSÃO

A amenorréia é uma manifestação clínica freqüente da doença hepática crônica e pode ser conseqüente ao aumento do nível de prolactina circulante, assim como de estrógenos, devido ao "feed-back" negativo com o hipotálamo, levando a uma diminuição na liberação de hormônios liberadores de gonadotrofinas (3, 9, 10).

Tanto a apresentação, quanto o mecanismo da disfunção menstrual nas pacientes com doença hepática crônica avançada são variados, baseados na causa da hepatopatia. O estado nutricional das pacientes, com hipercatabolismo e diminuição importante das proteínas circulantes, também atua como fator coadjuvante nas alterações dos ciclos menstruais (6).

Freqüentemente ocorre rápida recuperação da função menstrual em mulheres

submetidas a THO por cirrose^(12, 13, 14, 15, 16). No presente estudo, 100% das mulheres com amenorréia secundária pré-transplante voltaram a apresentar ciclos menstruais regulares em aproximadamente três meses após a cirurgia.

A fertilidade após o THO também foi evidenciada pelos dois casos de gestação relatados. Nas pacientes que evoluem com gravidez, faz-se necessário um controle contínuo de parâmetros como ciclosporina sérica e bioquímica hepática, a fim de evitar-se rejeição ou pré-eclâmpsia que são, indiscutivelmente, os maiores temores neste período. Quanto à terapia imunossupressora utilizada durante a gestação, é

discutível a descontinuidade ou não do uso da azatioprina, pelo maior risco associado de mutagenicidade, linfopenia e mielotoxicidade⁽²⁾.

Logo, todas as pacientes com amenorréia secundária têm grande chance de voltar a um padrão normal de ciclo reprodutivo e produção endógena de estrógenos. Desta forma, qualquer paciente com vida sexual ativa após o transplante e que não deseja engravidar, deve receber orientações precocemente quanto aos métodos contraceptivos, havendo certa preferência na literatura para métodos de barreira (condom e diafragma) em relação a dispositivos intra-uterinos, pelo risco aumentado de infecção destas pacientes. Há

restrições ao uso dos contraceptivos orais, principalmente pela alta incidência de hipertensão arterial nas pacientes submetidas a THO e pelo potencial de interação com a ciclosporina^(2,11). Pacientes transplantadas por síndrome de Budd-Chiari não devem usar anticoncepcionais orais.

A terapia de reposição hormonal está indicada naquelas pacientes que persistem em amenorréia após um ano do transplante. Conclui-se deste estudo que a maioria das mulheres que apresenta amenorréia secundária à doença hepática avançada, volta a ter ciclos menstruais normais aproximadamente três meses após o transplante hepático e têm possibilidade de engravidar.

Parolin MB, Coelho JCU, Balbi E, Wiederkehr JC, Anghinoni M, Nassif AE. Normalization of menstrual cycles and successful pregnancy after orthotopic liver transplantation. *Arq Gastroenterol* 2000;37(1):3-6.

ABSTRACT – The objective of the present study is to evaluate the effects of successful liver transplantation on menstrual cycles abnormalities and on reproductive function of women with chronic liver disease. Twelve women with age between 17 and 54 years who underwent liver transplantation were evaluated. The following variables were analyzed: age, etiology of chronic liver disease, pattern of menstrual function and period of amenorrhea before and after transplantation, and occurrence of pregnancy after transplantation. The mean age of patients was 36 ± 12.6 years. Patients with primary biliary cirrhosis did not have menstrual abnormalities before transplantation. The other patients presented amenorrhea for 3 months to 11 years before the transplantation. Rapid recovery of menstrual function was observed in all patients after the transplantation (3.1 ± 1.2 months). Two patients became pregnant one and three years after the transplantation. It is concluded from this study that most women who present amenorrhea secondary to chronic liver disease have normal menstrual cycles in approximately three months following liver transplantation and they may become pregnant.

HEADINGS – Liver transplantation. Liver cirrhosis. Amenorrhea. Menstrual cycle. Pregnancy.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Armenti VT, Radomski JS, Moritz MJ. Parenthood after liver transplantation. *Liver Transplant Surg* 1995;1:84-9.
2. Armenti VT, Herrine SK, Moritz MJ. Reproductive function after liver transplantation. *Liver Transpl* 1997;1:471-85.
3. Bannister P, Hardley T, Chapman C, Losowsky MS. Hypogonadism in chronic liver disease: impaired release of luteinizing hormone. *Br Med J* 1986;293:1191-3.
4. Baruch Y, Weiner Z, Enat R. Pregnancy after liver transplantation. *Int J Gynaecol Obstet* 1993;41:273-6.
5. Cundy TF, Grady JGO, Williams R. Recovery of menstruation and pregnancy after liver transplantation. *Gut* 1990;31:337-8.
6. Cundy TF, Butler J, Pope RM, Saggarr-Malik AK, Wheeler MJ, Williams R. Amenorrhoea in women with non alcoholic chronic liver disease. *Gut* 1991;32:202-6.
7. De Koning ND, Haagsma EB. Normalization of menstrual function after liver transplantation: consequences for contraception. *Digestion* 1990;46:239-43.
8. Grow DR, Simon NV, Liss J. Twin pregnancy after orthotopic liver transplantation, with exacerbation of chronic graft rejection. *Am J Perinatol* 1991;8:135-7.

9. Guy S, Mor E, O'Rourke M. Pregnancy and liver graft survival. *Hepatology* 1995;22:140A.
10. Laifer SA, Guido RS. Reproductive function and outcome of pregnancy after liver transplantation in women. *Mayo Clinic Proc* 1995;70:388-92.
11. Mason RJ, Thomson AW, Whiting PH. Cyclosporine-induced fetotoxicity in the rat. *Transplantation* 1985;39:9-13.
12. Paternoster DM, Floreani A, Burra P. Liver transplantation and pregnancy. *Int J Gynaecol Obstet* 1995;50:199-202.
13. Penn I, Makowsk E, Harris P. Parenthood following renal and hepatic transplantation. *Transplantation* 1980;30:397-400.
14. Scantlebury V, Gordon R, Tzakis A. Childbearing after liver transplantation. *Transplantation* 1990;49:317-20.
15. Stellan AJ, Williams R. Increased incidence of menstrual abnormalities and hysterectomy preceding primary biliary cirrhosis. *Br Med J* 1986;293:297-8.
16. Ville Y, Fernandez H, Samuel D. Pregnancy in liver transplant recipients: course and outcome in 19 cases. *Am J Obstet Gynecol* 1993;168:896-900.

Recebido para publicação em 18/9/1998.
Aprovado para publicação em 31/3/1999.