

CONTRACEPÇÃO E GRAVIDEZ APÓS TRANSPLANTE HEPÁTICO

– uma visão atual

Mônica Beatriz PAROLIN¹, Júlio Cezar Uili COELHO², Almir Antônio URBANETZ³ e Melina PAMPUCH⁴

RESUMO – *Contexto* - O transplante hepático bem sucedido não apenas cura a doença hepática de base, mas rapidamente restaura a libido e a fertilidade nas receptoras. Apesar do número crescente de gestações bem sucedidas em mulheres transplantadas, tais gestações são consideradas de alto risco, pois associam-se a maior morbidade materno-fetal. *Aquisição de evidência* - Revisão de literatura indexada no MEDLINE (1978-2007) foi realizada empregando-se os termos “transplante hepático”, “gravidez”, “imunossupressores”, “função sexual”. Artigos de revisão, estudos clínicos retrospectivos, estudos clínicos de seguimento de séries de pacientes e artigos originais, contendo observações de ciência básica relevante, foram incluídos. *Resultados* - Embora não haja padronização dos cuidados na gravidez em receptoras de transplante hepático, existem algumas “regras de ouro” para aumentar a possibilidade de evolução materno-fetal favorável. A maioria dos centros recomenda adiar a gravidez pelo menos por 1 ano após o transplante hepático, quando habitualmente a paciente se encontra com imunossupressão estabilizada e função hepática adequada, sem evidência de disfunção renal ou hipertensão arterial não controlada. Devido à frequência aumentada de prematuridade, baixo peso ao nascer, hipertensão arterial e pré-eclâmpsia, a gestação após transplante hepático é considerada de alto risco e deve ser rigorosamente monitorada por equipe multidisciplinar, incluindo obstetra com experiência em gestações de alto risco. Controle frequente dos níveis séricos dos imunossupressores é prudente para evitar rejeição do enxerto e drogas com potencial teratogênico devem ser interrompidas. Aleitamento materno não é incentivado devido à excreção das drogas imunossupressoras no leite materno. *Conclusões* - Gestação bem sucedida é a regra após o transplante hepático desde que sejam observados certos cuidados. Controle médico rigoroso por equipe multidisciplinar experiente aumenta as chances de evolução materno-fetal favorável.

DESCRIPTORIOS – Anticoncepção. Gravidez de alto risco. Imunossupressão. Transplante de fígado.

INTRODUÇÃO

O transplante hepático (TH) é o tratamento de eleição para insuficiência hepática avançada, quando as demais alternativas terapêuticas foram esgotadas. O TH, além de tratar a doença hepática de base, resgata vários aspectos que englobam o amplo conceito de qualidade de vida, incluindo a recuperação da atividade sexual e reprodutiva, frequentemente comprometidas nessa população. O retorno da fertilidade após TH bem sucedido é evidenciado pelo crescente número de gestações relatadas por diversos centros de transplantantes^(1, 2, 3, 4, 10, 12, 13, 15, 17, 19, 23, 25, 26, 27).

Muitos aspectos devem ser considerados antes de se incentivar a gravidez em receptoras de TH. Questões como o intervalo de tempo entre o transplante e a concepção, orientações pré-concepcionais, condução do pré-natal, terapia imunossupressora durante a gestação, escolha da via de parto e amamentação devem ser planejadas e acompanhadas por equipe multidisciplinar. O objetivo da presente revisão é apresentar de forma prática os

conceitos mais atuais sobre aconselhamento e manejo da contracepção e gestação em receptoras de TH.

Tal revisão é oportuna visto que o número de TH realizados no país cresce a cada ano e os bons resultados obtidos se traduzem num contingente cada vez maior de receptoras em idade fértil.

Função reprodutiva em receptoras de transplante hepático

Alterações na função sexual e reprodutiva são comuns nas candidatas a TH e incluem irregularidades menstruais, amenorréia secundária, redução da libido e infertilidade. A mais frequente delas é a amenorréia secundária, que pode atingir até 50% das pacientes com cirrose^(2, 12, 13). Tais anormalidades são devidas a alterações do sistema endócrino central e periférico, as quais são agravadas pela desnutrição, comumente presente na cirrose bem como pelo efeito tóxico direto do etanol sobre o eixo hipotálamo-hipófise e gônadas^(2, 6, 20).

Serviço de Transplante Hepático e Departamento de Tocoginecologia do Setor de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Paraná

¹ Serviço de Transplante Hepático do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná (UFPR); ² Departamento de Cirurgia do Aparelho Digestivo da UFPR;

³ Departamento de Tocoginecologia do Setor de Ciências da Saúde da UFPR; ⁴ Setor de Ciências da Saúde da UFPR

Correspondência: Dra. Mônica B. Parolin - Rua Lamenha Lins, 2280 - 80220-080 - Curitiba, PR. E-mail: mbparolin@hotmail.com

Após o TH ocorre rápida recuperação da libido e da fertilidade, mesmo na presença de algum grau de disfunção do enxerto⁽²⁰⁾. Cerca de 80% a 90% das pacientes em idade fértil voltam a menstruar poucos meses após o TH. Estudo realizado no Serviço de Transplante Hepático do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná, Curitiba, PR, verificou que 86% das receptoras de TH em idade fértil voltaram a menstruar precocemente (mediana de 1 mês, variando de 1 a 7 meses), sendo que todas com idade inferior a 45 anos reassumiram os ciclos menstruais⁽¹⁷⁾.

Com o aumento da sobrevida após o TH, a perspectiva é que aumentem os casos de gravidez em receptoras de TH, que deverão ser informadas sobre essa possibilidade e devidamente orientadas antes de reassumirem as atividades sexuais.

Aconselhamento pré-concepcional

Em toda gravidez o planejamento pré-concepcional é fundamental para aumentar as chances de evolução materno-fetal favorável. Como os primeiros meses após o TH correspondem ao período de maior risco de rejeição hepática com necessidade de esquema mais intenso de imunossupressão e, conseqüentemente, maior possibilidade de infecções oportunistas, recomenda-se que as pacientes aguardem, pelo menos, 12 meses para engravidar. Durante esse período a perspectiva é de que a paciente se recupere de eventuais complicações da cirurgia e dos déficits nutricionais decorrentes da hepatopatia crônica, o enxerto alcance função adequada, a imunossupressão se estabilize com doses menores dos fármacos e as infecções oportunistas tenham sido devidamente tratadas⁽¹⁾.

Para as pacientes que estejam aguardando o TH, as recém-transplantadas e todas aquelas que não desejam filhos, devem ser dadas orientações sobre anticoncepção. Os métodos de barreira, como os preservativos masculino e feminino, são os de eleição, pois além de oferecer proteção contra a gravidez indesejada, protegem contra doenças sexualmente transmissíveis e não afetam a função do enxerto⁽¹⁾. O dispositivo intra-uterino não é recomendado pois aumenta o risco de infecção nas pacientes transplantadas e tem sua eficácia reduzida pelo fato de que seu mecanismo de ação depende de resposta inflamatória intacta, condição que se encontra comprometida pelas drogas imunossupressoras⁽¹⁾. A contracepção hormonal (oral ou implante) deve ser usada com cautela em pacientes submetidas a TH, sendo contraindicada nas pacientes com hipertensão arterial sistêmica ou com antecedentes de tromboembolismo. Quando necessário, recomenda-se seu uso na fase mais tardia do pós-transplante (após 1 ano), quando o enxerto já apresenta função estável. Como os contraceptivos orais são metabolizados no fígado, podem alterar o nível de certas medicações que compartilhem a mesma via metabólica (citocromos hepáticos). Por isso, recomenda-se controlar com maior frequência os níveis séricos dos inibidores da calcineurina (ciclosporina e tacrolimus), principalmente nos primeiros meses após início do uso do contraceptivo hormonal, pela possibilidade de flutuação na concentração sérica dos mesmos, expondo as pacientes a risco de toxicidade ou, ao contrário, instalação de rejeição por níveis subterapêuticos. Também é prudente monitorar as enzimas hepáticas, particularmente nos primeiros meses após introdução dos contraceptivos orais, para rastrear eventual

quadro de colestase⁽²¹⁾. Os métodos cirúrgicos definitivos como a laqueadura tubária e a vasectomia são uma ótima opção para os casais que não desejam aumentar a prole.

Outro aspecto importante é que as receptoras de TH devem ser educadas quanto à necessidade de realização periódica de exames para rastreamento de câncer de colo uterino e câncer de mama, visto que a imunossupressão crônica aumenta significativamente o risco de neoplasia maligna.

Evolução e complicações na gestação após transplante hepático

O primeiro caso de gravidez após TH foi relatado em 1978 em uma paciente sob uso contínuo de prednisona e azatioprina. O resultado daquela gestação foi o nascimento de um menino saudável com 40,5 semanas de gravidez e pesando 2400 g. Na época do relato, 12 meses após o nascimento, mãe e criança estavam em excelente saúde⁽²⁶⁾. A primeira grande série de gestações após TH foi publicada em 1990 pelo grupo da Universidade de Pittsburgh⁽²³⁾. Em 17 receptoras de TH que engravidaram, os principais problemas ocorridos durante a gestação foram hipertensão arterial, anemia e hiperbilirrubinemia. Nenhuma anormalidade congênita ou defeito ao nascimento foi registrado nos recém-nascidos e 15 das 16 crianças, com idade superior a 1 ano, apresentavam desenvolvimento físico e mental normal, sendo que apenas 1 apresentava distúrbio na fala.

Desde então, inúmeras publicações oriundas de diferentes centros relatam a evolução materna e fetal em gestações ocorridas em receptoras de TH^(1, 2, 3, 4, 5, 7, 10, 12, 13, 15, 17, 19, 25, 27). Com o propósito de compilar e estudar os resultados maternos e fetais de gestações em mulheres receptoras de transplante de órgão sólido, bem como em recém-nascidos cujo pai é transplantado, foi estabelecido em 1991 o “National Transplantation Pregnancy Registry” (NTPR) na Universidade Thomas Jefferson (Filadélfia, EUA) e que estão disponíveis no endereço eletrônico: <http://www.temple.edu/ntpr/>. Com base nos dados complicados no NTPR, as gestações após TH são, via de regra, associadas a bons resultados, apesar da maior incidência de algumas complicações materno-fetais⁽⁴⁾.

No âmbito materno, as complicações mais comuns incluem a instalação de hipertensão arterial e pré-eclâmpsia, as quais afetam preferencialmente pacientes com antecedentes de disfunção renal (creatinina >1,3 mg/dL) ou hipertensão arterial não controlada na época da concepção^(5, 11, 14, 18, 21). Raramente pode haver reativação da infecção pelo citomegalovírus, condição grave por expor a criança ao risco de malformações e doença hepática. Felizmente os quadros de reativação do citomegalovírus ocorrem nas fases de imunossupressão mais intensa, o que corresponde aos primeiros meses após o transplante. Episódios de rejeição do enxerto durante a gestação são esporadicamente descritos e habitualmente resultam de níveis sub-terapêuticos dos imunossupressores, respondendo prontamente ao aumento da imunossupressão, complementado ou não com pulsoterapia com metilprednisolona^(10, 21). Convém lembrar que receptoras de TH que apresentem alteração das enzimas hepáticas durante a gestação devem ser investigadas não apenas para rejeição do enxerto, mas para outras condições como hepatites virais, colelitíase e colestase da gravidez, não havendo contraindicação para a realização de biopsia hepática, se necessário. Os níveis séricos dos imunossupressores devem

ser monitorados pelo menos mensalmente, para assegurar que se mantenham no intervalo terapêutico.

Do ponto de vista fetal, a evolução habitual é o nascimento de uma criança saudável sem malformações. Parto prematuro e retardo no crescimento intrauterino são comuns e refletem em parte a maior frequência de hipertensão arterial e pré-eclâmpsia nessa população de mulheres^(4, 21). Sofrimento fetal é a maior indicação de cesárea nessas mulheres.

A revisão de literatura mostra 3% de incidência de malformações em crianças de mães transplantadas, o que é comparável à incidência na população em geral⁽⁷⁾. A terapia imunossupressora intraútero parece afetar minimamente a organogênese. Entretanto, acompanhamento a longo prazo deve ser realizado para determinar se crianças nascidas de mães receptoras de TH têm risco de desenvolver certos distúrbios imunológicos, oncológicos ou metabólicos durante adolescência e idade adulta.

Questiona-se se a doença hepática que motivou o TH poderia ter algum papel no resultado das gestações. Abortos foram mais frequentes em pacientes que tinham cirrose autoimune⁽⁷⁾. Mecanismos relacionados à doença, como a presença de anticoagulante lúpico, comum em portadoras de hepatite autoimune, é sabidamente relacionado a abortos em mulheres não-transplantadas, podem ter algum envolvimento⁽⁹⁾. Por esta razão, receptoras de TH com antecedentes de doença autoimune devem ser rastreadas para condições como lúpus anticoagulante⁽⁷⁾.

Estudos prospectivos randomizados são necessários para definir o papel de citocinas na gravidez e determinar se profilaxias primárias podem ser efetivas. Existem evidências de que drogas antiagregantes (principalmente ácido acetilsalicílico em baixas doses) previnam pré-eclâmpsia⁽⁸⁾. Alguns autores sugerem que o uso de doses baixas de ácido acetilsalicílico (em pacientes com contagem normal de plaquetas) poderia melhorar o resultado de gestações após TH, considerando o risco aumentado de hipertensão arterial, pré-eclâmpsia e abortos⁽⁷⁾.

Terapia imunossupressora durante a gestação: escolhas para saúde materna e fetal

Um dos grandes avanços responsáveis pelo aumento da sobrevida pós-TH foi o desenvolvimento de drogas imunossupressoras mais potentes e com menos efeitos colaterais, que permitiram a redução da perda dos enxertos por quadros de rejeição. Atualmente a maioria dos centros de TH emprega esquema de imunossupressão baseado no uso do tacrolimus associado à corticoterapia e, eventualmente, drogas antiproliferativas como o micofenolato e o sirolimus. O tacrolimus, considerado hoje a base da imunossupressão pós-TH, apresenta menor impacto na função renal, assim como decréscimo do risco de hiperlipidemia e hipertensão arterial⁽¹⁶⁾. O maior temor entre as gestantes transplantadas é que a medicação imunossupressora possa ter algum efeito negativo sobre os fetos, o que pode levar à conduta equivocada de interromper inadvertidamente o uso de tais drogas. É preciso enfatizar que a manutenção do regime imunossupressor é imprescindível para uma gravidez com sucesso, “o que é bom para a mãe é bom para a criança”⁽¹⁾.

Embora todas as medicações imunossupressoras atravessem a barreira placentária, não há evidências que haja aumento na incidência de malformação fetal em RN de mães sob uso

de imunossupressores. Os corticosteroides são amplamente utilizados em terapia de imunossupressão, sendo considerados classe B pelo FDA. Doses aumentadas endovenosas devem ser administradas em pacientes que se encontrem em uso contínuo de tais medicamentos e que serão submetidas a cesariana. É recomendável suplementação com cálcio pelo efeito adverso dos corticosteroides no metabolismo ósseo. Os corticoides não são relacionados a malformações, mas podem favorecer a ruptura prematura de membranas e agravar hipertensão arterial e hiperglicemia maternas⁽¹⁾.

A ciclosporina e o tacrolimus (classe C), conhecidos como inibidores da calcineurina, impedem a síntese da interleucina-1 e 2, têm sua dose ajustada de acordo com o nível sérico. A determinação do nível sérico dessas drogas deve ser realizada pelo menos mensalmente e as gestantes devem ser aconselhadas a evitar medicações que possam alterar os níveis desses imunossupressores (Figura 1). As taxas de malformações com o uso dessas drogas não são diferentes das taxas encontradas da população geral⁽¹⁾.

<p>Drogas que ↑ os níveis da ciclosporina e tacrolimus</p> <p>Antifúngicos – cetoconazol, fluconazol, itraconazol Antibióticos – eritromicina, claritromicina Corticosteróides Bloqueadores dos canais de cálcio – diltiazem, verapamil Metoclopramida</p> <p>Drogas que ↓ os níveis da ciclosporina e tacrolimus</p> <p>Anticonvulsivantes – fenobarbital, fenitoína, carbamazepina Antibiótico - rifampicina Ticlopidina Inibidores das proteases</p> <p>Drogas que têm efeito sinérgico e ↑ risco de nefrototoxicidade</p> <p>Antibióticos – gentamicina, vancomicina, tobramicina Antifúngicos – cetoconazol, itraconazol, anfotericina B Anti-inflamatórios não-hormonais</p>

Nota: esta lista não é completa e contém apenas os medicamentos mais comuns na prática médica

FIGURA 1. Drogas que interagem com os imunossupressores ciclosporina e tacrolimus

Embora a azatioprina (classe D) possa levar a um risco maior de anomalias fetais quando usada em doses maiores, não há padrão algum de anormalidades descritas. As crianças nascidas de mães que usaram a medicação têm taxas maiores de leucopenia, trombocitopenia e anemia⁽¹⁾.

Em relação aos novos imunossupressores de ação antiproliferativa — micofenolato (classe D) e sirolimus (classe C) —, tais drogas devem ser evitadas, pois a experiência em gestantes é ainda limitada. Publicação recente⁽²⁴⁾ sobre a evolução da gestação em receptoras de transplante de órgão sólido expostas ao micofenolato mofetil ou sirolimus, com base nas informações enviadas ao NTPR, indica maior incidência de malformações estruturais em crianças expostas ao micofenolato mofetil. Nas sete pacientes transplantadas expostas ao sirolimus na fase da concepção, nas quais o

esquema de imunossupressor foi alterado com suspensão imediata do sirolimus, quatro tiveram recém-nascidos saudáveis e três evoluíram com abortamento espontâneo. ROOS et al.⁽²²⁾ publicaram os resultados de estudo experimental no qual identificaram a proteína mTOR (*mammalian target of rapamycin*), alvo do imunossupressor rapamicina (sirolimus), como sensor de nutrientes na placenta e regulador do transporte placentário de aminoácidos, adaptando o crescimento fetal com a disponibilidade materna de nutrientes. Como o comprometimento do transporte de aminoácidos na placenta pode levar ao crescimento intrauterino restrito, estudos sobre o impacto do uso do sirolimus no crescimento fetal e organogênese são necessários antes que seu uso possa ser considerado seguro em gestantes.

Devido ao uso dos imunossupressores, as pacientes transplantadas têm risco aumentado de infecção. É importante diagnosticar e tratar prontamente qualquer quadro infeccioso, sendo prudente o uso profilático de antibióticos antes de procedimentos invasivos, principalmente amniotomia e episiotomia⁽¹⁾.

Via de parto e aleitamento materno

A taxa de cesarianas é aumentada em pacientes com TH prévio. Muitos desses partos cirúrgicos são realizados prematuramente. Mesmo em centros que realizam cesarianas apenas por indicação obstétrica, a taxa é maior que 50%⁽⁵⁾. As taxas de cesarianas relatadas no NTPR são semelhantes entre transplantadas tratadas com ciclosporina, Neoral® (ciclosporina em microemulsão) e tacrolimus⁽³⁾. O parto vaginal deve ser o objetivo de qualquer gestação em paciente transplantada, devendo a cesariana ser reservada às mesmas indicações obstétricas que em qualquer gravidez. Se a cesariana for escolhida, a cirurgia anterior pode dificultar a realização técnica⁽¹⁾.

As drogas imunossupressoras são excretadas no leite humano onde são encontradas nas mesmas quantidades que no soro materno, embora a dose recebida pelo lactente seja geralmente pequena. A maioria dos médicos contraindica a amamentação em mulheres em terapia imunossupressora para evitar qualquer exposição do recém-nascido a medicações tóxicas⁽¹⁾.

Os principais pontos-chaves no acompanhamento da gestação em receptoras de TH estão sumariados abaixo:

- Toda gestação em receptora de TH é considerada de alto risco e necessita de acompanhamento multidisciplinar especializado.
- A gestação é considerada mais segura após o primeiro ano do transplante em paciente com bom estado geral, função adequada do enxerto, sem evidência de disfunção renal ou hipertensão arterial não controlada e com esquema estável de imunossupressão.
- O esquema de imunossupressão deve ser mantido e os níveis séricos dos imunossupressores devem ser monitorados com frequência. Evitar drogas como micofenolato e sirolimus, que devem ser suspensas se possível 6 semanas antes da concepção.
- Investigar prontamente alterações de enzimas hepáticas, se necessário, com biópsia.
- Episódios de rejeição são raros mas podem ocorrer, inclusive no pós-parto imediato. Portanto, é importante manter monitoramento rigoroso dos níveis de imunossupressão nas primeiras semanas após o parto.
- Rastrear durante toda a gestação e tratar prontamente complicações como diabetes, hipertensão arterial, pré-eclâmpsia, retardo do crescimento intrauterino e infecções.
- Parto vaginal é preferível sempre que possível.
- Aleitamento materno não é recomendado.

CONCLUSÃO

As gestações após TH são, via de regra, associadas a altas taxas de sucesso e baixos índices de complicações se forem respeitadas algumas condutas. A gestação em receptora de TH deve ser considerada de alto risco e requer acompanhamento pré-natal multidisciplinar com monitorização rigorosa da terapia imunossupressora, das funções renal e do enxerto hepático e diagnóstico e tratamento precoces e adequados de quaisquer complicações. O parto vaginal é preferível sempre que possível e o aleitamento materno não é recomendado com base nos conhecimentos atuais.

Parolin MB, Coelho JCU, Urbanetz AA, Pampuch M. Contraception and pregnancy after liver transplantation – an update overview. *Arq Gastroenterol.* 2009;46(2):154-8.

ABSTRACT – Context - Successful liver transplantation not only treats the underlying liver disease but also restores libido and fertility in female recipients. Although reports of successful pregnancy after liver transplantation continue to increase, these pregnancies are considered of high-risk because they are associated with increase maternofetal morbidity. **Evidence acquisition** - A MEDLINE search (1978-2007) was conducted using the terms “liver transplantation”, “pregnancy”, “immunosuppressive agents”, “sexual function”. Reviews, retrospective series, long-term clinical follow-up of case series and original articles containing basic scientific observations were included. **Results** - Although no formal guidelines have been established there are some “golden rules” to improve the probability of favorable maternal and fetal outcome. Most transplant centers recommend to delay pregnancy for at least 1-year after transplantation. The recipient should be on a stable immunosuppression regimen, with good graft function and no evidence of renal dysfunction or uncontrolled arterial hypertension. Considering the increased incidence of prematurity, low birth weight, hypertension and preeclampsia reported during pregnancy post-LT, these high-risk patients should be managed by a multidisciplinary team, including an obstetrician specialized in high-risk pregnancies. Carefully monitoring of immunosuppressive drugs serum level is prudent to avoid graft rejection episodes and drugs with teratogenic potential should be discontinued. Breastfeeding is usually not recommended. **Conclusions** - Successful pregnancies are the rule after liver transplantation. A carefully monitoring by an experience multidisciplinary team increases the chances of favorable maternofetal outcome.

HEADINGS – Contraception. Pregnancy, high risk. Immunosuppression. Liver transplantation.

REFERÊNCIAS

1. Alston PK, Kuller JA, McMahon MJ. Pregnancy in transplant recipients. *Obstet Gynecol.* 2001;56:289-95.
2. Armenti VT, Herrine SK, Moritz MJ. Reproductive function after liver transplantation. *Clin Liver Dis.* 1997;1:471-85.
3. Armenti VT, Herrine SK, Radomski JS, Moritz MJ. Pregnancy after liver transplantation. *Liver Transpl.* 2000;6:671-85.
4. Armenti VT, Radomski JS, Moritz MJ, Philips LZ, McGrory CH, Coscia LA. Report from the National Transplantation Pregnancy Registry (NTPR): outcomes of pregnancy after transplantation. *Clin Transpl.* 2000;123-34.
5. Casele HL, Laifer SA. Pregnancy after liver transplantation. *Semin Perinatol.* 1998;22:149-55.
6. Cundy TF, Butler J, Pope RM, Saggari-Malik AK, Wheeler MJ, Williams R. Amenorrhea in women with non-alcoholic chronic liver disease. *Gut.* 1991;32:202-6.
7. Dei Malatesta MF, Rossi M, Rocca B, Iappelli M, Giorno MP, Berloco P, Cortesini R. Pregnancy after liver transplantation: report of 8 new cases and review of the literature. *Transpl Immunol.* 2006;15:297-302.
8. Duley L, Henderson-Smart D, Kinight M, King J. Antiplatelet drugs for prevention of pre-eclampsia and its consequences: systematic review. *Br Med J.* 2001;322:329-33.
9. Galli M, Luciani D, Bertolini G, Barbui T. Lupus anticoagulants are stronger risk factors for thrombosis than anticardiolipin antibodies in the antiphospholipid syndrome: a systematic review of the literature. *Blood.* 2003;102:1827-32.
10. Jabiry-Zieniewicz Z, Kaminski P, Pietrzak B, Cyganek A, Bobrowska K, Ziolkowski J, Oldakowska-Jedyna K U, Zieniewicz K, Paczek L, Jankowska I, Wielgos M, Krawczak M. Outcome of four high-risk pregnancies in female liver transplant recipients on tacrolimus immunosuppression. *Transplant Proc.* 2006;38:255-7.
11. Laifer SA, Darby MJ, Scatlebury VP, Harger JH, Caritis SN. Pregnancy and liver transplantation. *Obstet Gynecol.* 1990;76:1083-8.
12. Laifer AS, Guido RS. Reproductive function and outcome of pregnancy after liver transplantation in women. *Mayo Clin Proc.* 1995;70:338-94.
13. Mass K, Quint EH, Punch MR, Merion RM. Gynecological and reproductive function after liver transplantation. *Transplantation.* 1996;62:476-9.
14. Molmenti EP, Jain AB, Marino N, Rishi NK, Dvorchik I, Marsh JW. Liver transplantation and pregnancy. *Clin Liver Dis.* 1999;3:163-74.
15. Nagy S, Bush MC, Berkowitz R, Fishbein TM, Gomez-Lobo V. Pregnancy outcome in liver transplant recipients. *Obstet Gynecol.* 2003;102:121-8.
16. O'Grady JG, Burroughs A, Hardy P, Elbourne D, Truesdale A. Tacrolimus versus microemulsified ciclosporin in liver transplantation: the TCM randomized controlled trial. *Lancet.* 2002;360:1119-25.
17. Parolin MB, Rabinovich I, Urbanetz A, Scheidemantel C, Cat ML, Coelho JCU. Sexual and reproductive function in female liver transplant recipients. *Arq Gastroenterol.* 2004;41:10-7.
18. Penn I, Makowski EL, Harris P. Parenthood following renal and hepatic transplantation. *Transplantation.* 1980;30:397-400.
19. Pruvot FR, Declerck N, Valat-Rigos AS, Gambiez L, Canva V, Labalette M, Noël C, Gotttrand F, Puech F, Paris JC. Pregnancy after liver transplantation: focusing on risks to the mother. *Transplant Proc.* 1997;29:2470-1.
20. Rannister P, Hardley T, Chapman C, Losowsky MS. Hypogonadism in chronic liver disease: impaired release of luteinising hormone. *Br Med J.* 1986;293:1191-3.
21. Riely CA. Contraception and pregnancy after liver transplantation. *Liver Transpl.* 2001;7:4s6.
22. Roos S, Jansson N, Palmberg I, Säljö, Powell TI, Jansson T. Mammalian target of rapamycin in the human placenta regulates transport and is down-regulated in restricted fetal growth. *J Physiol.* 2007;582:449-59.
23. Scantlebury V, Gordon R, Tzakis A, Koneru B, Bowman J, Mazzaferro V, Stevenson WC, Todo S, Iwatsuki S, Starzl TE. Childbearing after liver transplantation. *Transplantation.* 1990;49:317-21.
24. Sifonis NM, Coscia LA, Constantinescu S, Lavelanet AF, Moritz MJ, Armenti VT. Pregnancy outcomes in solid organ transplant recipients with exposure to mycophenolate or sirolimus. *Transplantation.* 2006;82:1698-702.
25. Ville Y, Fernandez H, Samuel D, Bismuth H, Frydman R. Pregnancy in liver transplant recipients: course and outcome in 19 cases. *Am J Obstet Gynecol.* 1993;168:896-902.
26. Walcott WO, Derick DE, Jolley JJ, Snyder DL, Schmid R. Successful pregnancy in a liver transplant patient. *Am J Obstet Gynecol.* 1978;132:340-1.
27. Wu A, Nashan B, Messner U, Schmidt HH-J, Guenther H-H, Niesert S, Pichmayr R. Outcome of 22 successful pregnancies after liver transplantation. *Clin Transplant.* 1998;12:454-64.

Recebido em 14/4/2008.
Aprovado em 1/10/2008.