

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

RODRIGO NITSCHÉ

O IMPACTO DO TRANSPLANTE HEPÁTICO NOS NÍVEIS DE TESTOSTERONA E  
SUA CORRELAÇÃO COM O MELD

CURITIBA  
2015

RODRIGO NITSCHÉ

O IMPACTO DO TRANSPLANTE HEPÁTICO NOS NÍVEIS DE TESTOSTERONA E  
SUA CORRELAÇÃO COM O MELD

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Clínica Cirúrgica da Universidade Federal do Paraná como requisito parcial para obtenção do grau acadêmico de mestre.

Orientador: Prof. Dr. Júlio Cezar Uili Coelho

CURITIBA  
2015

Nitsche, Rodrigo.

O impacto do transplante hepático nos níveis de testosterona e sua correlação com o MELD / Rodrigo Nitsche. – Curitiba, 2015.

44 f.; tab.; il.; color.; 30 cm.

Orientador: Prof. Dr. Júlio Cezar Uili Coelho.

Dissertação (Mestrado) – Programa de Pós-Graduação em Clínica Cirúrgica do Setor de Ciências da Saúde. Universidade Federal do Paraná.

1. Transplante de fígado. 2. Testosterona. 3. Cirrose. 4. Técnicas e procedimentos diagnósticos I. Título. II. Coelho, Júlio Cezar Uili.

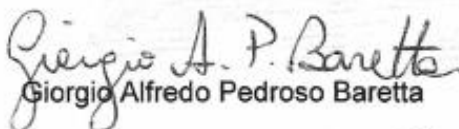
NLMC: WI 700

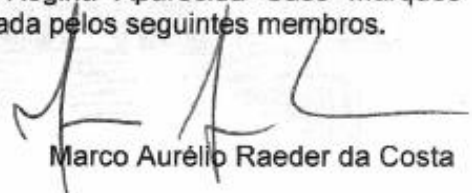


MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO  
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ  
SETOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CLÍNICA CIRÚRGICA  
NÍVEIS MESTRADO E DOUTORADO

Ata do julgamento da 421ª dissertação de Mestrado do Programa de Pós-Graduação em Clínica Cirúrgica da Universidade Federal do Paraná, referente ao aluno **RODRIGO NITSCHÉ** com o título **O IMPACTO DO TRANSPLANTE HEPÁTICO NOS NÍVEIS DE TESTOSTERONA E SUA CORRELAÇÃO COM O MELD Área de Concentração** Avaliação Anátomo-Funcional dos Transplantes Órgãos Sólidos e Tecidos tendo como orientador Professor Doutor Júlio Cezar Uili Coelho.

Às sete horas e trinta minutos do dia vinte e oito de agosto de dois mil e quinze, no auditório da CAD - sala 701 - 7º andar do prédio central do Hospital de Clínicas, reuniu-se, em sessão pública, a Banca Examinadora de Avaliação composta pelos seguintes professores doutores Giorgio Alfredo Pedroso Baretta, Marco Aurélio Raeder da Costa e Jorge Eduardo Fouto Matias sendo este último presidente da banca. Aberta a sessão, foi apresentada pelo Professor Doutor Antonio Carlos Ligocki Campos Vice-Coordenador do Programa, a documentação probatória do cumprimento pelo candidato das exigências legais que lhe facultam submeter-se à avaliação da dissertação como última etapa à sua titulação no Programa. A seguir o Presidente da Banca Examinadora de Avaliação convidou o candidato a apresentar oralmente resumo de sua dissertação no prazo máximo de trinta minutos para demonstração de sua capacidade didática e para melhor conhecimento do tema por parte da audiência composta de professores, médicos, alunos, familiares e demais interessados. Seguiu-se a arguição e imediata resposta pelo candidato, sucessivamente pelos componentes da Banca Examinadora. Obedecido o tempo máximo de vinte minutos para a arguição e igual tempo para cada resposta. Terminada a etapa de arguição, reuniu-se a banca examinadora em sala reservada para atribuição das notas, dos conceitos e lavratura do Parecer Conjunto. O candidato foi considerado **APROVADO** considerando-se os parâmetros vigentes estabelecidos pelo programa e regidos pela legislação pertinente da instituição. Voltando à sala de sessão, o Senhor Presidente da Banca Examinadora leu os conceitos do Parecer Conjunto e deu por encerrada a sessão. E para que tudo conste, foi lavrada a presente Ata por mim Regina Aparecida Sass Marques Secretária desta Pós-Graduação, que será assinada pelos seguintes membros.

  
Giorgio Alfredo Pedroso Baretta

  
Marco Aurélio Raeder da Costa

  
Jorge Eduardo Fouto Matias



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO  
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ  
SETOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CLÍNICA CIRÚRGICA  
NÍVEL MESTRADO - DOUTORADO

**PARECER CONJUNTO DA BANCA EXAMINADORA  
DA AVALIAÇÃO DA DISSERTAÇÃO DE MESTRADO**

Aluno **RODRIGO NITSCHÉ**

**Título da dissertação** O IMPACTO DO TRANSPLANTE HEPÁTICO NOS  
NÍVEIS DE TESTOSTERONA E SUA CORRELAÇÃO COM O MELD .

**CONCEITOS EMITIDOS**

<b>MEMBROS</b>	<b>CONCEITO</b>	<b>EQUIVALÊNCIA</b>
Giorgio Alfredo Pedroso Baretta	B	8,5
Marco Aurélio Raeder da Costa	B	8,5
Jorge Eduardo Fouto Matias	B	8,5

**CONCEITO FINAL DE AVALIAÇÃO DA BANCA EXAMINADORA**

Conceito Final: B Equivalência: 8,5

Curitiba, 28 de agosto de 2015.

<b>MEMBROS</b>	<b>ASSINATURA</b>
Giorgio Alfredo Pedroso Baretta	
Marco Aurélio Raeder da Costa	
Jorge Eduardo Fouto Matias	

*Aos meus pais, Eloi e Zita, exemplos de dignidade e conduta.*

## AGRADECIMENTOS

Agradeço a todos aqueles que colaboraram, direta ou indiretamente, com a realização deste estudo, em especial:

Ao Professor Dr. Júlio Cezar Uili Coelho, pela atenção, pelo seu indispensável apoio e sugestões para esta pesquisa. Também pelo seu exemplo, como professor e Cirurgião.

Aos Professores Dr. Jorge Eduardo Fouto Matias e Dr. Antônio Carlos L. Campos, Coordenadores do Programa de Pós-graduação em Clínica Cirúrgica da Universidade Federal do Paraná, pelos ensinamentos durante a residência médica, tempo dedicado aos residentes, sendo essenciais para nossa formação cirúrgica, e pela oportunidade de ingressar na Pós-graduação em Clínica Cirúrgica da Universidade Federal do Paraná.

À Dra. Mônica Beatriz Parolin, pelo apoio durante o estágio do Transplante Hepático, contribuição para meu aprendizado, e pela dedicação e respeito com os pacientes do serviço.

Ao Dr. Gustavo Castro pelas orientações não somente durante o desenvolvimento desta pesquisa, mas também durante toda a residência médica.

À Dra Flávia Bonato, pela ajuda na coleta de dados e revisão de literatura.

Ao Dr. Giorgio Alfredo Pedroso Baretta, pelos ensinamentos após a residência médica, pelo apoio sempre dispensado a mim e contribuição para meu aprendizado técnico cirúrgico e minha evolução como cirurgião.

À secretária do Departamento de Pós-graduação em Clínica Cirúrgica da Universidade Federal do Paraná, Regina Sass, pelas orientações sobre as etapas a serem cumpridas no Programa.

Aos Laboratórios de Análises Clínicas Sérgio Franco - Medicina Diagnóstica e Frischmann/Aisengart, pela disponibilização de seus serviços para produção de pesquisas médicas.

Ao apoio financeiro do CAPES, através da bolsa do programa de pós-graduação, contribuindo para realização de nossa pesquisa.

Aos pacientes que aceitaram fazer parte do estudo e que sempre foram a principal razão de nosso trabalho e evolução.

*“A única maneira de fazer um ótimo trabalho é amando aquilo que se faz”*

*Steve Jobs*



## RESUMO

**Introdução:** O hipogonadismo é uma situação clínica comum em pacientes do sexo masculino com cirrose hepática e é caracterizado pelo baixo nível de testosterona, perda de libido, atrofia testicular, impotência e ginecomastia. Sabe-se que a testosterona tem uma grande influência sobre a composição da gordura corporal e massa muscular no homem. Testosterona sérica total (T) e testosterona livre (FT) estão diminuídas em pacientes com cirrose hepática avançada. Também estes pacientes têm globulina de ligação ao hormônio sexual (SHBG) aumentada antes do transplante hepático ortotópico (THO). **Objetivo:** Determinar a influência do transplante hepático ortotópico nos níveis de testosterona total, testosterona livre e SHBG em pacientes cirróticos do sexo masculino e também determinar a relação dessas mudanças com o escore MELD (*Model for End-stage Liver Disease*). **Métodos:** Em um estudo prospectivo, os níveis séricos de testosterona (T), testosterona livre (FT) e globulina de ligação ao hormônio sexual (SHBG) de 30 pacientes adultos do sexo masculino com doença hepática em estágio final foram medidos duas a quatro horas antes e seis meses após transplante hepático (THO). O MELD foi determinado no dia do THO. Para esta análise, pontos extras não foram adicionados para pacientes com hepatocarcinoma. A etiologia da cirrose e a média do escore MELD determinaram a subdivisão do grupo em C (etiologia alcoólica), D (etiologia não alcoólica), A (MELD  $\leq$  18) e B (MELD  $>$  18). **Resultados:** Os níveis de SHBG reduziram após o transplante hepático no grupo geral (p 0,007), nos grupos A (p 0,008) e C (p 0,03). Os níveis de testosterona livre aumentaram no grupo D (p 0,004) e A (p 0,03). Não houve mudança significativa nos níveis de testosterona total após o transplante hepático. **Conclusões:** O transplante hepático reduz os níveis de SHBG, principalmente em pacientes com MELD  $\leq$  18 e etiologia alcoólica da cirrose. O transplante hepático aumenta os níveis de testosterona livre em pacientes com MELD  $\leq$  18 e pacientes com etiologia não alcoólica da cirrose. Não há mudança significativa nos níveis de testosterona total após o transplante hepático. Não há mudança significativa no perfil hormonal em pacientes com MELD  $>$  18.

Palavras-Chave: Transplante hepático. Testosterona. Cirrose. Escore MELD.

## ABSTRACT

**Introduction:** Hypogonadism is a common clinical situation in male cirrhotic patients and is characterized by low serum testosterone level, loss of libido, small testes, impotence and gynecomastia. It has been known that testosterone affects the body fat composition and muscle mass in the male. Serum total testosterone (T) and free testosterone (FT) are decreased in patients with advanced liver cirrhosis. Also these patients have sex hormone-binding globulin (SHBG) increased before orthotopic liver transplantation. **Objective:** To determine the influence of orthotopic liver transplantation in serum levels of total testosterone, free testosterone and SHBG in male cirrhotic patients and also to determine the relationship of these changes with MELD score (Model for End-stage Liver Disease). **Methods:** In a prospective study, serum levels of testosterone (T), free testosterone (FT) and sex hormone-binding globulin (SHBG) of 30 male adult patients with end-stage liver disease were measured two to four hours before and six months after orthotopic liver transplantation. MELD was determined on the day of the transplantation. For this analysis, extra points were not added for patients with hepatocarcinoma. The etiology of cirrhosis and the mean value of MELD determined the subdivision of the group in C (alcoholic etiology), D (non alcoholic etiology), A (MELD  $\leq$ 18) and B (MELD  $>$ 18). **Results:** SHBG levels decreased after liver transplantation in general group (p 0,007), in A (p 0,008) and C (p 0,03) groups. Free testosterone levels increased in D (p 0,004) and A (p 0,03) groups. There was no significant change in total testosterone levels after liver transplantation. **Conclusions:** The liver transplantation decreases SHBG levels, especially in patients with MELD  $\leq$ 18 and alcoholic etiology of cirrhosis. The liver transplantation increases free testosterone levels in patients with MELD  $\leq$ 18 and patients with non alcoholic etiology of cirrhosis. There is no significant change in total testosterone levels after liver transplantation. There is no significant change in hormonal profile in patients with MELD  $>$ 18.

Keywords: Liver transplantation. Testosterone. Cirrhosis. MELD Score.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Gráfico 1 - Etiologia da cirrose hepática na população estudada.....	23
Gráfico 2 - Variação do escore MELD na população estudada.....	24
Tabela 1 - Características clínicas e epidemiológicas dos pacientes.....	24
Tabela 2 - Testosterona sérica e SHBG antes e após o transplante hepático no grupo geral.....	25
Gráfico 3 - Variação dos níveis de testosterona livre nos pacientes dos grupos A e B antes e após o transplante hepático.....	25
Gráfico 4 - Variação nos níveis de SHBG nos pacientes dos grupos A e B antes e após o transplante hepático. ....	26
Gráfico 5 - Variação nos níveis de testosterona livre nos grupos C e D antes e após o transplante hepático. ....	27
Gráfico 6 - Variação nos níveis de SHBG nos grupos C e D antes e após o transplante hepático. ....	27

## LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

CEP	- Colangite Esclerosante Primária
CHILD	- <i>Child-Turcotte-Pugh</i>
DVH	- Doença Venooclusiva Hepática
EHNA	- Esteatohepatite Não Alcoólica
EUA	- Estados Unidos
FSH	- Hormônio Folículo Estimulante
FT	- Testosterona Livre
HCC	- Hepatocarcinoma
HH	- Hemocromatose Hereditária
IGF-1	- Fator de Crescimento Insulina-Símile 1
LH	- Hormônio Luteinizante
MELD	- <i>Model for End-Stage Liver Disease</i>
PDGF	- Fator de Crescimento Derivado das Plaquetas
RNI	- Razão Normalizada Internacional
SHBG	- Globulina de Ligação ao Hormônio Sexual
T	- Testosterona total
THO	- Transplante Hepático Ortotópico
TIPS	- <i>Shunt</i> Portossistêmico Intrahepático Transjugular
TNF- $\alpha$	- Fator de Necrose Tumoral Alfa
UNOS	- <i>United Network for Organ Sharing</i>
VHB	- Vírus da Hepatite B
VHC	- Vírus da Hepatite C

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	12
1.1 OBJETIVOS .....	13
1.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....	13
<b>2 REVISÃO DA LITERATURA</b> .....	14
2.1 CIRROSE HEPÁTICA .....	14
2.2 HORMÔNIOS SEXUAIS E HIPOGONADISMO .....	18
<b>3 MATERIAIS E MÉTODOS</b> .....	20
<b>4 RESULTADOS</b> .....	23
<b>5 DISCUSSÃO</b> .....	28
<b>6 CONCLUSÃO</b> .....	32
<b>REFERÊNCIAS</b> .....	33
<b>APÊNDICES</b> .....	37
<b>ANEXO</b> .....	43

## 1 INTRODUÇÃO

A cirrose é um processo degenerativo do tecido hepático que culmina em lesão hepatocelular, formação de tecido conjuntivo e regeneração hepatocelular irregular e desorganizada<sup>1</sup>. O fígado é um dos mais complexos órgãos do corpo humano e encontra-se envolvido, dentre as inúmeras funções das quais participa, na produção e regulação de vários hormônios, que atuarão de forma endócrina, parácrina ou autócrina<sup>2</sup>. Existem diversas doenças que podem evoluir para hepatopatia crônica e, na sequência, cirrose hepática. Entre elas podemos citar as mais frequentes: hepatopatia alcoólica, hepatopatia viral por hepatite C e hepatite B, hepatopatias metabólicas e as hepatopatias autoimunes.

O hipogonadismo é uma condição presente em muitos pacientes com cirrose hepática avançada. Tem como característica a redução dos níveis séricos de testosterona associado à redução da massa muscular, aumento da obesidade visceral e osteoporose. Também é responsável por sintomas sexuais como redução da libido, atrofia e redução do volume testicular e ginecomastia<sup>3</sup>. Por muitas décadas a atrofia testicular e a feminização vêm causando interesse em pesquisadores e clínicos que trabalham com estes pacientes, em especial a bioquímica do hipogonadismo e sua relação com o tratamento da cirrose avançada. Sabe-se que o hipogonadismo ocorre por variação no eixo hipotalâmico e hipofisário, por variações periféricas na produção hormonal, conversão periférica da testosterona em estradiol, redução da depuração hepática de estradiol e aumento dos níveis de androstenediona<sup>3</sup>. Hoje também se entende que o hipogonadismo é mais pronunciado em pacientes com cirrose de etiologia alcoólica, devido ao efeito testicular direto do álcool<sup>3</sup>.

O transplante hepático tem um papel importante dentro do tratamento do paciente cirrótico, trazendo melhora da função hepática, da qualidade de vida e aumento da sobrevida<sup>4</sup>.

A patogênese do hipogonadismo que ocorre no cirrótico terminal é complexa e controversa. Existem poucos estudos sobre o assunto e raros tratam sobre as alterações no eixo hipotalâmico, hipofisário e gonadal antes e após o transplante hepático. A relação entre as mudanças nos níveis de testosterona e o escore MELD (*Model for End-stage Liver Disease*) ainda não foi avaliada.

## 1.1 OBJETIVOS

Avaliar a influência do transplante hepático cadavérico sobre os níveis de testosterona total, testosterona livre e SHBG em homens com cirrose hepática e correlacionar com o escore MELD e a etiologia da cirrose.

## 1.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

A fim de atingir o objetivo geral, os seguintes objetivos específicos foram estabelecidos:

- Determinar os valores de testosterona total, testosterona livre e SHBG antes e após o transplante hepático cadavérico em pacientes adultos, do sexo masculino e portadores de cirrose hepática.
- Comparar os valores de testosterona total, testosterona livre e SHBG antes e após o transplante hepático cadavérico.
- Determinar a influência dos cofatores: MELD e etiologia.

## 2 REVISÃO DA LITERATURA

### 2.1 CIRROSE HEPÁTICA

Cirrose representa o estágio final de diversas doenças hepáticas crônicas e é caracterizada pela presença de nódulos de estrutura anormal circundados por fibrose<sup>5,6</sup>. É uma importante causa de mortalidade no ocidente, principalmente em pacientes com idade entre 45 e 65 anos<sup>7</sup>.

Laennec introduziu o uso do termo cirrose em 1819, derivado da palavra grega kirros, que significa “amarelo alaranjado”, em referência ao aspecto macroscópico (cor amarelada e aspecto finamente nodular) do fígado dos alcoólatras crônicos ao ser examinado na mesa de necropsia. Depois, o termo foi utilizado como significando um fígado duro, esquirroso e fibrosado. Alusões à cirrose já datam do século IV a.C.<sup>8,9</sup>. Hoje a definição de cirrose é anatômica e clínica. É a condição terminal a que o fígado é levado por agressões crônicas de diversas etiologias. Clinicamente é uma doença que cursa com manifestações de insuficiência hepática e hipertensão porta. Anatomicamente, cursa com fibrose que envolve todo o fígado, acompanhada da transformação do parênquima em nódulos regenerativos<sup>9</sup>.

A sua etiologia é variável, em função de aspectos geográficos, demográficos e epidemiológicos. Entre as etiologias frequentes estão o uso crônico de álcool, as hepatites crônicas virais e autoimunes, doenças de ordem metabólica, vascular e biliar<sup>6</sup>. A causa mais comum nos países ocidentais é a cirrose causada por álcool, seguido por hepatites virais e alterações crônicas da árvore biliar<sup>5</sup>.

Do ponto de vista anatomopatológico, a cirrose pode ser vista como uma doença caracterizada pela formação de nódulos de hepatócitos envoltos por fibrose difusa. Esses nódulos podem ser formados pela penetração de septos de fibrose em lóbulos pré-existentes ou pela atividade regenerativa dos hepatócitos, que se segue à necrose. A fibrose corresponde à cicatrização subsequente à destruição de hepatócitos e ao colapso da trama de reticulina que os sustenta. É uma doença difusa, atingindo todo o fígado<sup>10</sup>. O fígado tem vários elementos celulares capazes de sintetizar e depositar componentes da matriz extracelular (fibroblastos, miofibroblastos e hepatócitos). Porém, a célula chave na produção da fibrose no fígado é a célula



estrelada de Ito, situada no espaço de Disse. É uma célula armazenadora de gordura e vitamina A que sofre a ação de citocinas fibrogênicas (Fator de Necrose Tumoral Alfa - TNF- $\alpha$ , Fator de Crescimento Derivado das Plaquetas- PDGF, entre outras), produzidas por células inflamatórias (macrófagos e linfócitos). A mesma diferencia-se em miofibroblasto e fibroblasto sintetizando elementos da matriz (colágenos, elastina, proteoglicanos e proteínas de constituição) e conseqüente fibrose<sup>9</sup>.

O processo que culmina no desenvolvimento da cirrose hepática inicia-se após lesão hepatocelular persistente e morte celular contínua<sup>1</sup>. Este mecanismo de lesão contínua estimula a formação de fibrose tecidual, que geralmente é considerada parte do processo de reparação tecidual, porém neste caso age de forma patológica. A cirrose pode ser definida, através de biópsia hepática, como um processo difuso de desorganização arquitetural caracterizado por fibrose e formação de nódulos parenquimatosos estruturalmente anormais. Além desse fenômeno, ainda ocorre acúmulo de tecido conjuntivo no espaço de Disse, levando a disfunção celular hepática. Esse desarranjo estrutural é o que torna a doença irreversível<sup>5,6</sup>.

Na cirrose de etiologia alcoólica as alterações são progressivamente mais graves, passando pelo estágio de esteatose (acúmulo de lipídeos no hepatócito, reversível), hepatite alcoólica (esteatose + infiltrado inflamatório, reversível) e, por fim, a cirrose alcoólica (fibrose e nódulos, irreversível)<sup>5</sup>.

As manifestações clínicas da cirrose refletem a causa base e/ou o surgimento de complicações. Alguns indivíduos são assintomáticos, enquanto outros podem apresentar sintomas derivados das principais complicações presentes: a insuficiência hepática e a hipertensão portal. A insuficiência hepática, causada por redução do parênquima funcional, causa alteração no metabolismo da bilirrubina, na síntese dos fatores de coagulação, da albumina e da produção hormonal, levando a icterícia, coagulopatia, ascite, hipogonadismo, ginecomastia e diabetes. Ainda, a má depuração dos metabólitos leva à encefalopatia. A hipertensão portal contribui para a encefalopatia e a ascite<sup>5</sup>.

A associação entre cirrose hepática e hepatocarcinoma (HCC) é conhecida, e o processo de transformação do fígado cirrótico pode determinar uma condição pré-neoplásica, independentemente de sua etiologia<sup>6</sup>.

O prognóstico da doença pode ser previsto de acordo com escore baseado no quadro clínico e laboratorial do paciente. O mais aceito e utilizado é o escore *Child-Turcotte-Pugh* (Child). O escore consiste em duas variáveis clínicas e três índices

bioquímicos. Entre os parâmetros clínicos avaliados utilizam-se a encefalopatia e o grau de ascite. Os critérios bioquímicos são a bilirrubina total, a albumina sérica e o tempo de protrombina. O escore é classificado e pontuado em: Grau A – 5 e 6 pontos; Grau B – 7 a 9 pontos; Grau C – 10 a 15 pontos. A taxa de mortalidade operatória para as classes de Child A, B e C são da ordem de 0% a 5%, 10 a 15% e maior que 25%, respectivamente<sup>11</sup>.

Outro escore utilizado é o escore MELD, que foi inicialmente criado para prever a sobrevida em 3 meses de pacientes com complicações da hipertensão portal submetidos a colocação eletiva de shunt portossistêmico intrahepático transjugular (TIPS). Hoje ele é amplamente utilizado, principalmente nos centros de transplante hepático, como uma ferramenta acurada em prever a sobrevida de pacientes com doença hepática avançada. Ele utiliza apenas variáveis objetivas e além do prognóstico cirúrgico também pode determinar a sobrevida do paciente cirrótico terminal com hepatocarcinoma, infecções virais, sangramento gastrointestinal e hepatite fulminante. Suas variáveis são: bilirrubina, creatinina, tempo de protrombina e a etiologia da doença hepática<sup>12</sup>.

O MELD é capaz de avaliar com maior precisão a gravidade da doença hepática e estratificar os pacientes com maior risco de óbito. Configura-se como o instrumento de escolha para alocar pacientes na fila do transplante hepático priorizando os pacientes com maior risco de óbito<sup>12,13</sup>.

O tratamento da fibrose hepática é um problema. Não há ainda uma droga eficaz, embora muitas tenham sido pesquisadas. Tem sido tentado inibir fatores fibrogênicos, mas até o momento os melhores resultados são conseguidos quando a causa da fibrose é removida. A fibrose tem causa multifatorial, muitas delas ainda desconhecidas e uma droga curativa para uma determinada etiologia, possivelmente não será eficaz para outra<sup>9</sup>.

O tratamento de escolha para a cirrose em estágio terminal é o transplante hepático<sup>4,14,15,16</sup>. Thomas Earl Starzl realizou o primeiro transplante hepático em 1963, na Universidade do Colorado, porém o primeiro ano completo de sobrevida somente foi relatado em 1967. Nos 15 anos subsequentes, relativamente poucos transplantes foram realizados, com sobrevida em um ano ao redor de 30% nos EUA. Nos anos 80, com a imunossupressão com base na ciclosporina, a sobrevida aumentou muito e, em 1983, o transplante hepático deixou de ser considerado um procedimento experimental. Desde então, houve avanços significativos em todos os aspectos

relacionados ao transplante, como seleção do paciente, técnica operatória, imunossupressão e cuidados de estado pós-operatório<sup>15</sup>.

Cirrose é a indicação para mais de 80% dos transplantes em adultos nos EUA e as principais etiologias relacionadas ao transplante são: vírus da hepatite C (VHC), álcool, cirrose biliar e colangite esclerosante primária (CEP). Outras indicações ao transplante são hepatite crônica por vírus da hepatite B (VHB), hepatite autoimune, doenças metabólicas (Doença de Wilson, esteatohepatite não alcoólica - EHNA), insuficiência hepática fulminante e hepatocarcinoma (HCC). Na população pediátrica, as indicações mais comuns para o transplante são atresia biliar e doenças metabólicas<sup>15</sup>.

Apenas a presença de cirrose não é indicação de transplante. Apesar da alta morbidade e mortalidade, um paciente cirrótico bem compensado pode permanecer estável por muitos anos. No entanto, uma vez que as manifestações de descompensação começam a ocorrer (sangramento de varizes esofágicas, peritonite bacteriana espontânea, encefalopatia hepática, síndrome hepatorenal), assim como a ocorrência de hepatocarcinoma, a sobrevida cai para 50% em 5 anos, sugerindo que a indicação para transplante hepático deva ser considerada neste momento<sup>15</sup>.

Desde a aplicação do MELD pela UNOS (*United Network for Organ Sharing*) para alocação de órgãos em 2002, pacientes cirróticos devem apresentar alguns critérios mínimos para serem candidatos a receber o transplante e são priorizados de acordo com o seu escore MELD. O MELD prevê a mortalidade, em 3 meses, dos pacientes aguardando transplante e quando seu escore é maior que 30, a sobrevida em 3 meses é menor que 20%<sup>15</sup>.

Segundo metanálise, há importante melhora após o transplante hepático na capacidade física, atividade sexual, atividades diárias e qualidade de vida em geral. Há menor benefício na atividade social e psicológica<sup>4</sup>.

## 2.2 HORMÔNIOS SEXUAIS E HIPOGONADISMO

A testosterona é um hormônio esteróide secretado principalmente pelos testículos, embora possa ser secretado em pequenas quantidades pelas glândulas suprarrenais. É responsável pelo desenvolvimento do testículo e próstata e pela promoção dos caracteres sexuais secundários masculinos, como massa muscular, óssea e crescimento dos pelos. Ele é o principal andrógeno secretado pelas células de Leydig testiculares e é metabolizado por 3 vias: conversão periférica a seu metabólito ativo, a diidrotestosterona; conversão pela 5-alfa redutase em estrogênio; e degradação em androstenediona pelo fígado. A maioria da testosterona circula ligada à globulina de ligação ao hormônio sexual (SHBG) e apenas uma pequena parte de sua forma livre é biologicamente ativa<sup>17</sup>.

A alta frequência de atrofia testicular, redução da libido e ginecomastia em homens com cirrose é descrita há muito tempo, com relatos já presentes em 1925<sup>17,18,19</sup>.

A concentração de testosterona plasmática total é diminuída nos pacientes com cirrose e a taxa de produção de testosterona nesses pacientes é de apenas um quarto da produção em pacientes hígidos, pois a produção testicular é marcadamente diminuída<sup>17</sup>.

A concentração de SHBG é aumentada nos pacientes com cirrose e, devido a testosterona ter uma alta afinidade por esta globulina, a disponibilidade da mesma (testosterona livre) é ainda menor que sugerido pelo nível total plasmático de testosterona<sup>18,19</sup>. As gonadotrofinas plasmáticas (hormônio luteinizante - LH e hormônio folículo estimulante - FSH) estão inapropriadamente reduzidas. Hiperestrogenemia é presente, provavelmente pela elevada conversão periférica de androgênios em estrogênios e pela redução do *clearance* hepático de estrona e estradiol<sup>19</sup>.

Homens com doença hepática crônica apresentam muitos sinais clínicos de hipogonadismo como diminuição da libido, atrofia testicular, perda de pelos, perda de massa muscular e feminização, mesmo antes do desenvolvimento de cirrose hepática e suas complicações. Pacientes com infecção pelo vírus da hepatite C, mesmo sem a presença de cirrose, têm menores níveis de testosterona total, maiores níveis de

prolactina e anormalidades espermáticas (menor volume de sêmen, morfologia espermática anormal, motilidade espermática alterada)<sup>20</sup>.

Pacientes cirróticos com hepatocarcinoma parecem ter níveis ainda menores de testosterona plasmática. Ainda, alguns autores demonstraram relação entre os níveis de SHBG e seu valor preditivo para ocorrência de hepatocarcinoma, podendo ser usados como preditores de risco para ocorrência do mesmo<sup>21,22</sup>.

A doença hepática causada pelo alcoolismo é associada a uma forma mais importante de hipogonadismo e feminização<sup>18,19</sup>.

Pacientes com doença hepática alcoólica têm mais disfunção sexual por efeito direto testicular do álcool. Várias evidências sugerem que o etanol reduz a síntese testicular e os níveis séricos de testosterona<sup>22</sup>.

Níveis reduzidos de testosterona são também associados a EHNA e não são justificados somente pela obesidade ou pela resistência periférica à insulina (que são comumente associados a esta doença), mas sim pela doença hepática<sup>23</sup>.

A conversão periférica de androgênios em estrogênios é aumentada nos pacientes cirróticos, por aumento da atividade da aromatase. Conversão de androstenediona adrenal em estrona é também aumentada nesses pacientes, e estas alterações são provavelmente resultantes da hipertensão portal e shunt portossistêmico. Estrogênios inibem a secreção de gonadotrofinas, resultando em hipogonadismo secundário<sup>17</sup>.

Os sinais bioquímicos do hipogonadismo não são irreversíveis e são amplamente relacionados à doença hepática de base. Em homens com doença hepática avançada, o transplante hepático mostrou melhorar os níveis séricos das gonadotrofinas e da testosterona<sup>19</sup>.

### 3 MATERIAIS E MÉTODOS

Este estudo foi realizado no Serviço de Transplante Hepático do Hospital de Clínicas (HC) da Universidade Federal do Paraná (UFPR).

O projeto de pesquisa do presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná (ANEXO 1) e segue as diretrizes do Ministério da Saúde.

O estudo foi conduzido de forma prospectiva e longitudinal, avaliando pacientes no período de agosto de 2008 a abril de 2011, submetidos a transplante hepático cadavérico no Serviço de Transplante Hepático do Hospital de Clínicas da UFPR.

Para a seleção dos pacientes utilizou-se os critérios listados abaixo.

Os critérios de inclusão foram:

- Pacientes do sexo masculino, com cirrose hepática e indicação de transplante hepático cadavérico;
- Idade entre 18 e 65 anos.

Os critérios de exclusão foram:

- Idade inferior a 18 anos;
- Idade superior a 65 anos;
- Transplante hepático intervivos;
- Pacientes do sexo feminino;
- Re-transplante hepático;
- Não coleta dos exames de sangue para avaliação após o transplante;
- Transplante hepático tipo “dominó”;
- Ausência de consentimento por escrito para participar do estudo.

No período do estudo, o serviço realizou 93 transplantes hepáticos ortotópicos (THO), destes, 35 foram incluídos no estudo por estarem dentro dos critérios escolhidos. Cinco pacientes foram à óbito antes do término do estudo, sendo excluídos. O total de casos analisados foi de 30 pacientes. Os pacientes assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE - Ap. 1). Para coleta de dados utilizou-se um protocolo que pode ser visualizado posteriormente (Ap. 2).

Dos casos analisados, em relação a etiologia da cirrose, a maioria (11 pacientes) constitui-se de cirrose por infecção viral, seguidos de cirrose alcoólica (8 pacientes). Também houve casos de cirrose por vírus + álcool (3), por esteatohepatite

não alcoólica (EHNA - 3 pacientes), hemocromatose hereditária (HH - 2), cirrose criptogênica (1), doença venooclusiva hepática (DVH - 1) e colangite esclerosante primária (CEP - 1). Para análise posterior, os pacientes foram divididos em relação a etiologia em dois grupos: etiologia alcoólica (grupo C) e etiologia não alcoólica (grupo D).

Em relação a gravidade da doença hepática, utilizaram-se os escores de Child e MELD para avaliação. Nesta amostra, 4 pacientes foram classificados como Child A (escore 5 ou 6), 10 como Child B (escore 7-9) e 16 como Child C (escore 10-15). O escore MELD teve uma média de 17,7, variando de 10 até 30, na menor e maior pontuação, respectivamente, na população estudada. A média do MELD proporcionou a divisão dos pacientes em dois grupos a serem analisados, grupo A, com MELD  $\leq$  18 e B, com MELD  $>$  18. Para esta avaliação, não houve adição de pontos ao MELD nos pacientes com hepatocarcinoma.

Amostras de sangue periférico (20 ml) foram coletadas 2-4 horas antes da indução anestésica para realização do transplante hepático e 6 meses após o transplante, para determinação dos seguintes: testosterona total, testosterona livre e SHBG. O método utilizado pelo laboratório foi imunoquimioluminescência, com alta sensibilidade e especificidade. Os níveis de testosterona livre foram calculados com os dados obtidos, pelo laboratório.

Os valores de referência da normalidade foram:

- Testosterona total: 280 – 800 ng/dL;
- Testosterona livre: 8,7 – 54,7 pg/ mL;
- SHBG: 13 – 71 nmol/L.

Tais amostras foram enviadas para laboratórios específicos (Laboratório de Análises Clínicas Sérgio Franco- Medicina Diagnóstica/ Curitiba- PR e Laboratório de Análises Clínicas Frischmann/Aisengart, Curitiba - PR), para as análises. Bilirrubina, creatinina e tempo de protrombina para valor da razão normalizada internacional (RNI) foram obtidos, na mesma amostra, para cálculo do MELD.

O escore MELD foi obtido por meio da fórmula logarítmica abaixo, não se adicionando pontos de acordo com etiologia da cirrose, em que são usados três parâmetros laboratoriais: bilirrubina sérica, creatinina e RNI:

- $MELD = 0,957 \times \text{Loge} (\text{Creatinina mg/dL}) + 0,378 \times \text{Loge} (\text{Bilirrubina mg/dL}) + 1,120 \times \text{Loge} (\text{RNI}) + 0,643 \times 10.$

No cálculo do MELD, valores inferiores à unidade são considerados iguais a 1 (um), a fim de não haver resultado negativo, e o valor máximo admitido para o parâmetro creatinina é de 4 (quatro) pontos. Após o cálculo, o valor do MELD obtido é arredondado para o maior número inteiro, podendo variar de 6 a 40 pontos. Somente pacientes com pontuação acima de 10 foram incluídos na lista para transplante.

Após o transplante, todos os pacientes iniciaram protocolo padrão de imunossupressão, com uso de tacrolimus ou ciclosporina, micofenolatomofetil e corticóide.

Todos os dados obtidos foram analisados estatisticamente através do teste T de Student e Anova para variáveis de distribuição normal. Para estimar a diferença entre variáveis contínuas, com distribuição assimétrica de variáveis, foram utilizados os testes não paramétricos de Wilcoxon e Friedman Anova.

Os resultados foram considerados significativos quando o  $p \leq 0,05$ .



## 4 RESULTADOS

A população do estudo consistiu-se de 30 pacientes, com média de idade de 51 anos ( $51,4 \pm 7,6$ ), com variação de 25 a 64 anos. A etiologia da cirrose é demonstrada no Gráfico 1.

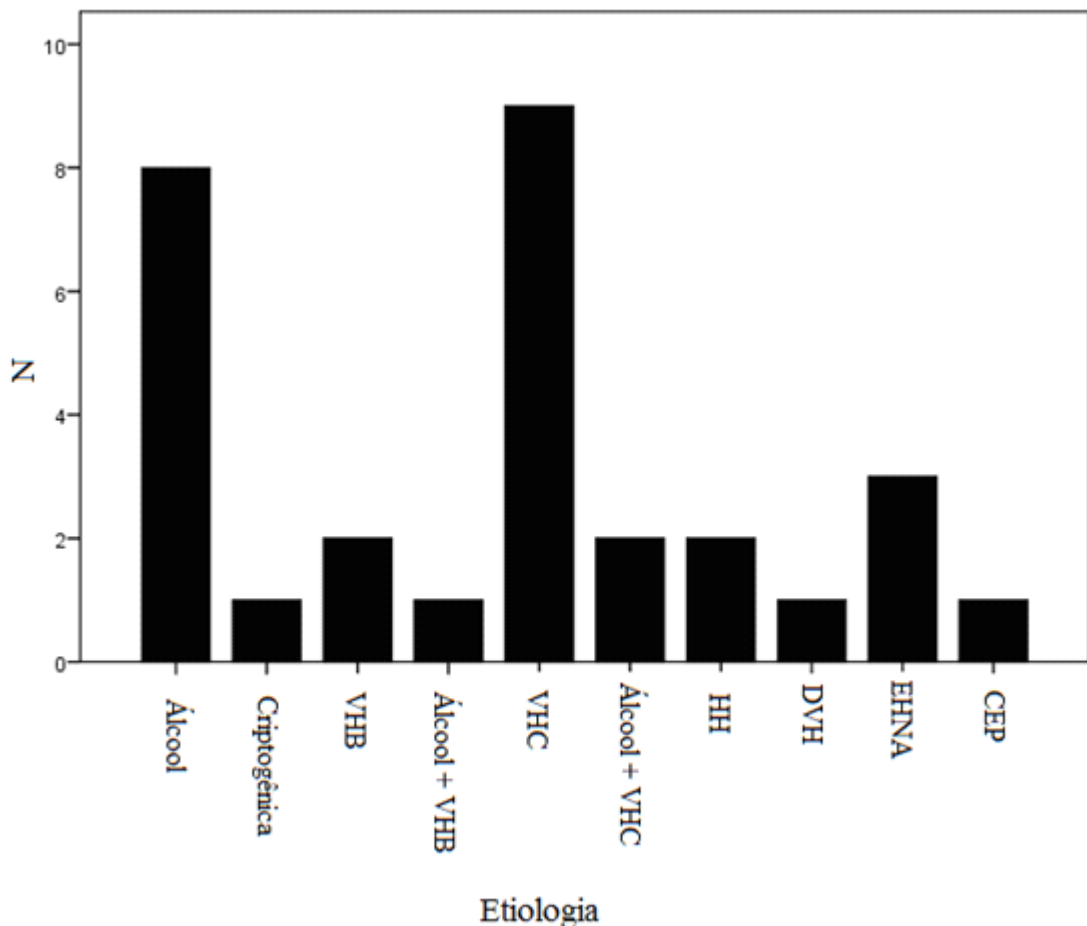


Gráfico 1 - Etiologia da cirrose hepática na população estudada  
Fonte: O Autor (2015)

Quatro desses pacientes foram classificados como Child–Pugh A (escore 5 ou 6), 10 como B (escore 7–9), e 16 como C (escore 10–15).

Em 17 casos (57%) o escore MELD foi menor do que 18. O MELD variou de 10 a 30 pontos, com média de  $17,7 \pm 4,2$  (Gráfico 2).

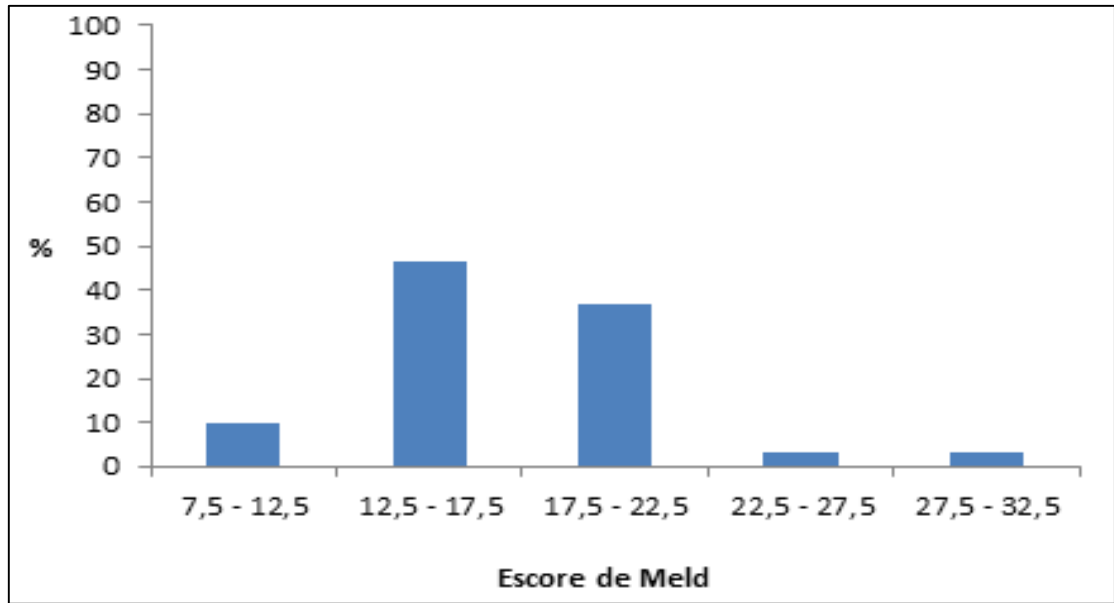


Gráfico 2 - Variação do escore MELD na população estudada  
Fonte: O Autor (2015).

Dados contidos na tabela 1 mostram dados epidemiológicos da população estudada.

Tabela 1 - Características clínicas e epidemiológicas dos pacientes.

Características clínicas	Pacientes
<b>N</b>	30
Idade Média	51,4 ±7,6
Variação	25 - 64
<b>Etiologia da Cirrose</b>	N - %
VHC	9 - 30
Alcoólica	8 - 26
VHB	2 - 7
EHNA	3 - 10
HH	2 - 7
Outras	6 - 20
HCC Associado	6 - 20
<b>Child-Pugh</b>	
A	4 - 13
B	10 - 34
C	16 - 53
<b>MELD</b>	N - %
10 - 17	17 - 57
18 - 22	11 - 37
>23	2 - 6

Fonte: O Autor (2015).

Os resultados dos hormônios sexuais e SHBG antes e após o transplante são mostrados na tabela 2 (para cálculo do  $p$  foi utilizado teste de Wilcoxon).

Tabela 2 - Testosterona sérica e SHBG antes e após o transplante hepático no grupo geral

Características	Pré-transplante	Pós-transplante	$p$
Testosterona Total (ng/dl)	418 (15 - 1299)	395,5 (56 - 927)	0,73
Testosterona Livre (pg/ml)	7,8 (0,2 - 43)	11,5 (4,9 - 260)	0,1
SHBG (nmol/L)	55,5 (9 - 162)	35,5 (5,8 - 83)	0,007

Fonte: O Autor (2015).

Os pacientes foram divididos em dois grupos de acordo com o escore MELD antes do transplante hepático: A ( $\leq 18$ ) e B ( $>18$ ).

No grupo A ( $MELD \leq 18$ ), observou-se aumento nos níveis séricos de testosterona livre (10,6 para 13;  $p < 0,03$ ) após o transplante e uma queda nos níveis de SHBG (54 para 37;  $p = 0,008$ ). Nos pacientes do grupo B ( $MELD > 18$ ) não houve alterações significativas nos níveis de testosterona livre (5,3 para 10,8;  $p = 0,95$ ) e nos níveis de SHBG (59 para 34;  $p = 0,57$ ) após o THO, conforme demonstrados nos gráficos 3 e 4, abaixo.

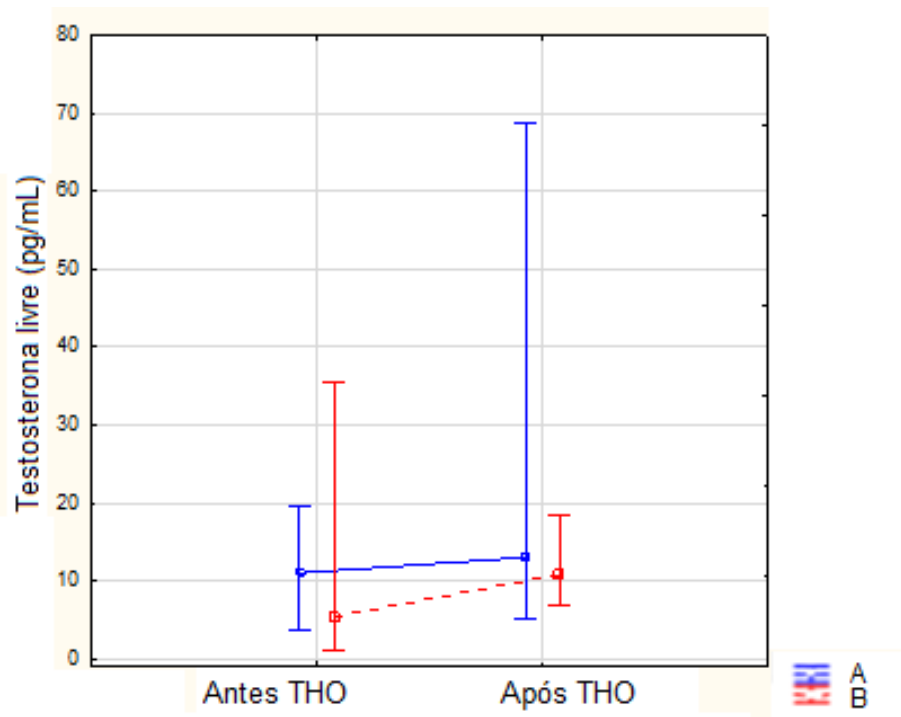


Gráfico 3 - Variação dos níveis de testosterona livre nos pacientes dos grupos A e B, antes e após o transplante hepático.

Fonte: O Autor (2015).

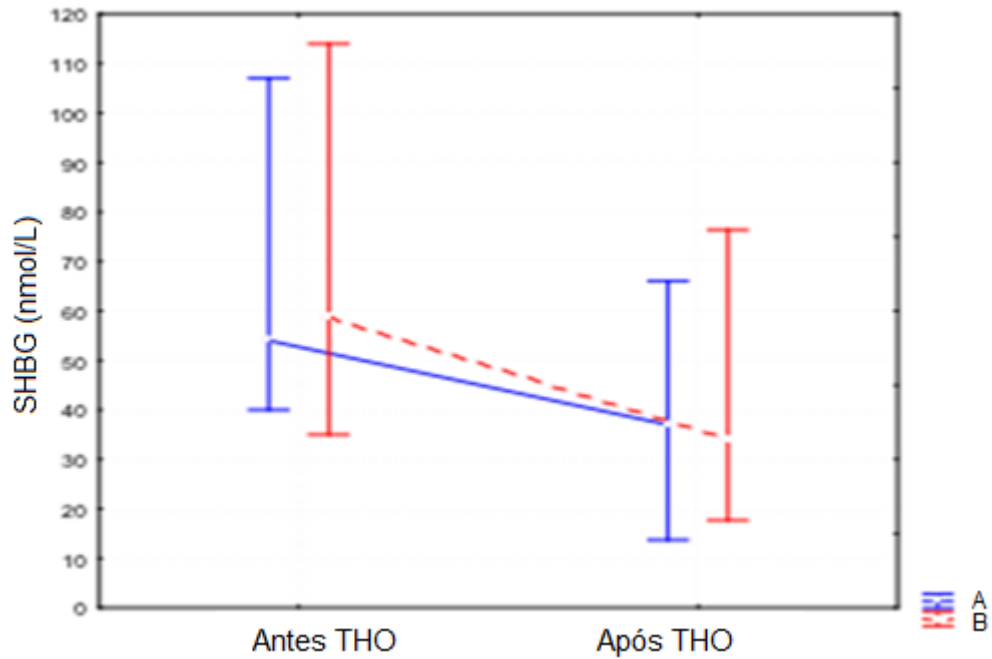


Gráfico 4 - Variação nos níveis de SHBG nos pacientes dos grupos A e B, antes e após o transplante hepático.

Fonte: O Autor (2015)

Os níveis de testosterona total não apresentaram alterações significativas após o transplante.

Quando realizada divisão quanto à etiologia da cirrose, em alcoólica (grupo C – 8 pacientes) ou não alcoólica (grupo D – 22 pacientes), foi observado aumento dos níveis de testosterona livre no grupo D (6,35 para 12,39;  $p=0,004$ ) e não houve alteração significativa no grupo C (10,7 para 9,5;  $p=0,36$ ). Observou-se também que os níveis de SHBG diminuíram no grupo C (64 para 30;  $p=0,03$ ) e não tiveram alteração significativa no grupo D (52 para 37;  $p=0,22$ ). As variações da testosterona total foram semelhantes nos dois grupos ( $p>0,05$ ). Os gráficos 5 e 6 mostram essas variações.

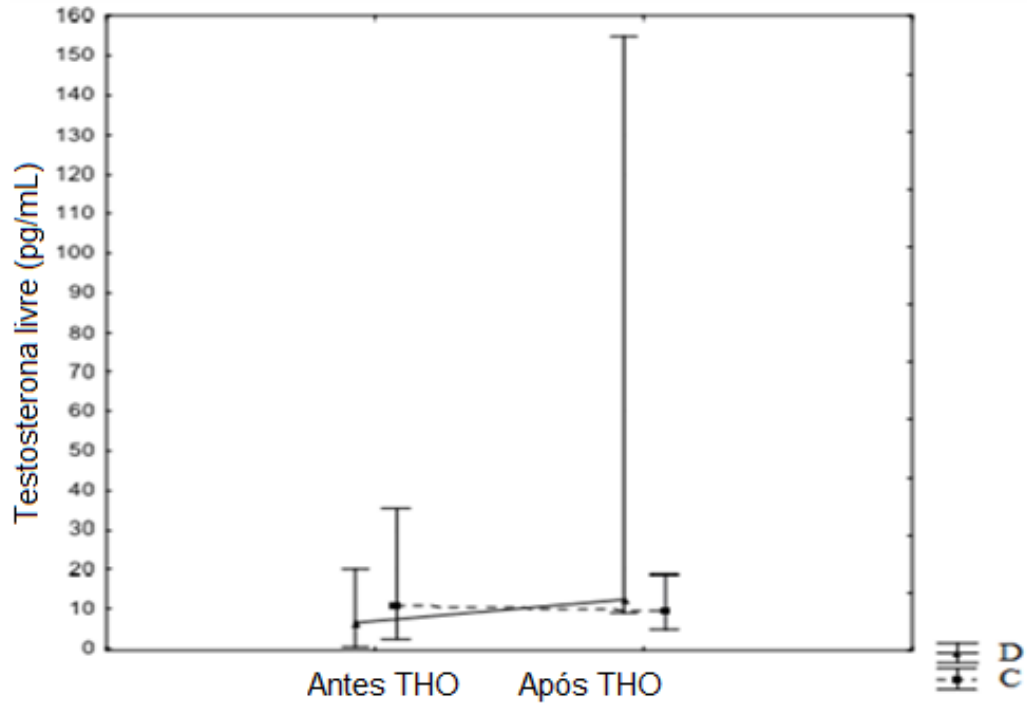


Gráfico 5 - Variação nos níveis de testosterona livre nos grupos C e D antes e após o transplante hepático.  
Fonte: O Autor (2015).

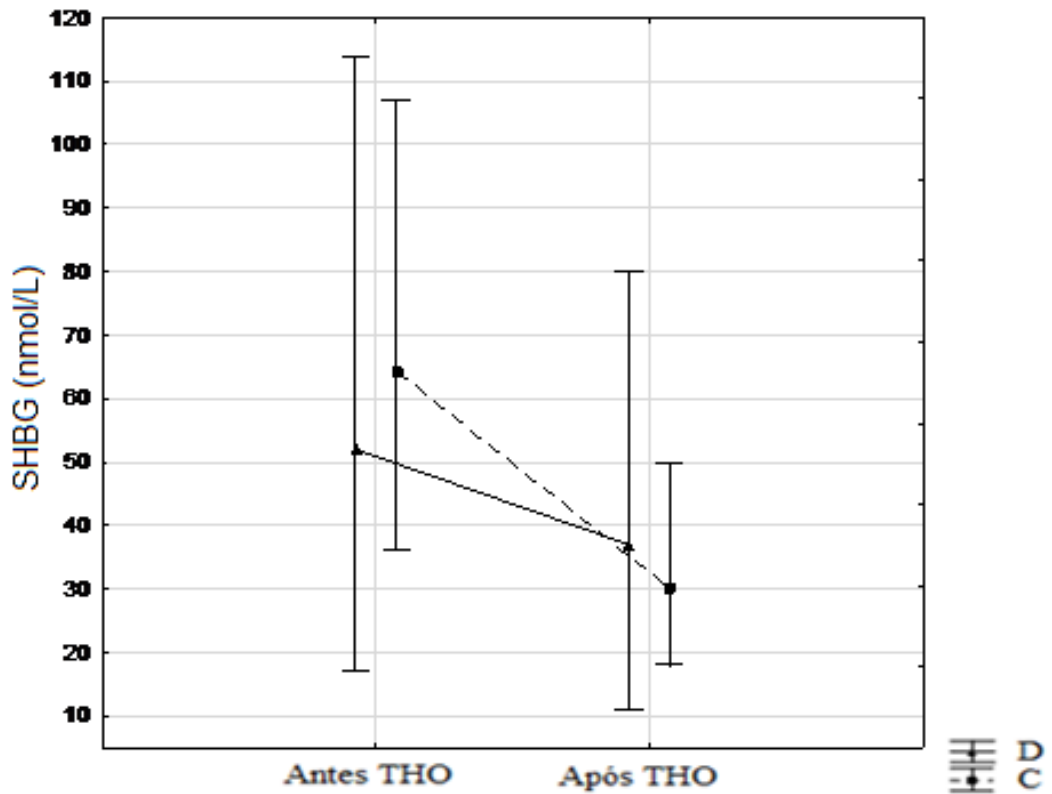


Gráfico 6 - Variação nos níveis de SHBG nos grupos C e D antes e após o transplante hepático.  
Fonte: O Autor (2015).

## 5 DISCUSSÃO

Cirrose é o estágio final comum ao dano hepático agudo ou crônico. Independentemente de sua etiologia, a cirrose e suas complicações podem causar alterações em outros órgãos, levando a expressiva morbidade e mortalidade. O fígado está envolvido na síntese e degradação de diversas proteínas. Sendo assim, é esperado que o sistema endócrino esteja alterado com a presença da cirrose<sup>24</sup>.

Hipogonadismo é uma alteração clínica frequentemente presente nos pacientes com cirrose. Esses pacientes apresentam ginecomastia, diminuição da libido, sinais de feminização, atrofia testicular e baixos níveis de testosterona, assim como infertilidade e espermatogênese reduzida. Essas características são mais severas quanto maior o escore de Child<sup>24</sup>.

Disfunção erétil e redução da atividade sexual são também vistos nos pacientes masculinos com cirrose mais severa<sup>24</sup>.

Alterações menstruais são comuns em pacientes portadoras de doença hepática avançada, sendo a mais comum delas a amenorréia secundária, porém também podem apresentar oligorréia ou episódios irregulares de metrorragia<sup>24,25</sup>.

A patogênese do hipogonadismo nos pacientes cirróticos é complexa e ainda não foi completamente elucidada. Existe uma disfunção gonadal e central (hipotalâmico e hipofisária), caracterizada por queda nas gonadotrofinas (FSH e LH) e testosterona sérica (total e livre)<sup>26,27,28</sup>. A relação estrogênio/androgênio está aumentada, enquanto existe uma redução na testosterona sérica e nos níveis de diidroepiandrosterona. Hiperprolactinemia está presente e tem um efeito inibitório na gonadotrofina, podendo ser contribuinte para o hipogonadismo<sup>24</sup>.

Nos pacientes com cirrose avançada quanto maior o escore de Child menor o valor do PSA total e de testosterona<sup>29</sup>.

SHBG é uma proteína produzida pelo fígado que se liga fortemente à testosterona. O estrogênio tem um efeito estimulatório na produção de SHBG e conseqüente redução na testosterona livre e diidroepiandrosterona, isso possivelmente tem influência nas características feminilizantes da cirrose<sup>24</sup>.

O IGF-1 estimula a produção de testosterona e a espermatogênese, e a sua deficiência presente no cirrótico contribui para o hipogonadismo<sup>24</sup>.

A redução do volume prostático correlaciona-se com a gravidade da doença e Child, sendo mais importante quanto maior o Child. Tanto o PSA quanto o volume da próstata tendem a normalizar após a realização do transplante hepático<sup>30</sup>. Como opção de tratamento para o hipogonadismo, existe a aplicação de testosterona em gel transdérmica, com estudos demonstrando sucesso na melhora da força muscular, ginecomastia e aumento da testosterona livre<sup>31</sup>.

Existe evidência que a função hipotalâmica e hipofisária melhoram parcialmente após o transplante hepático, indicando a importância da disfunção hepática na patogênese do hipogonadismo<sup>24,25,28</sup>. A função sexual retorna ao normal em mais de 90% dos casos após o transplante<sup>32</sup>.

Após o transplante hepático há uma rápida normalização dos ciclos menstruais de mulheres em idade fértil, a maioria das mulheres apresenta vida sexual ativa e satisfatória após o THO, inclusive com ocorrência de gestações bem sucedidas<sup>25</sup>. A fertilidade pode retornar a qualquer momento após o transplante, devendo-se indicar contracepção assim que houver retorno à atividade sexual. Idealmente, gestação deve ser postergada até um ano após o transplante<sup>32</sup>.

Queda de testosterona sérica e aumento de SHBG são identificados neste estudo, condizente com os achados de estudos similares na literatura. Os níveis de testosterona nos cirróticos são mais baixos do que nos pacientes não cirróticos e a fração ativa (forma livre da testosterona) é ainda mais baixa, devido ao aumento da quantidade e afinidade dessa proteína ligadora<sup>24,26,33,34,35,36</sup>.

A maioria da testosterona encontra-se ligada a SHBG e somente uma parte, a não ligada a esta proteína, é biologicamente ativa<sup>37,38</sup>.

Os efeitos do transplante hepático no eixo pituitário e no metabolismo dos hormônios sexuais podem ser vistos através da melhora clínica dos pacientes, aumento nos níveis de testosterona plasmática e diidrotestosterona, queda do estradiol e androstenediona, e aumento das gonadotropinas (FSH e LH). As alterações endócrinas se estendem além do eixo hipotalâmico, hipofisário e gonadal<sup>37</sup>. Existe também queda de prolactina e SHBG, ambas em altos níveis no período pré-transplante<sup>19</sup>.

Existem poucos estudos longitudinais sobre alterações endócrinas que se seguem ao transplante hepático<sup>37</sup>.

Este estudo prospectivo mostrou que os níveis de testosterona livre aumentaram após a realização do transplante hepático, assim como visto na literatura,

nos pacientes cirróticos do grupo A (MELD $\leq$ 18), com significância estatística. Não houve diferença estatística na testosterona sérica total após o transplante hepático na população estudada.

Também observamos o aumento dos níveis de testosterona livre em pacientes com etiologia não alcoólica da cirrose, talvez por pior função gonadal em pacientes com etiologia alcoólica. Guechot<sup>19</sup> demonstrou que pacientes com etiologia alcoólica da cirrose possuem níveis de gonadotrofinas mais elevados após o transplante hepático para manter níveis de testosterona total semelhantes a pacientes com etiologia viral da cirrose, o que sugere um defeito gonadal mais proeminente no grupo alcoólico.

Nos pacientes do grupo B (MELD $>$ 18) também se observou um aumento na testosterona livre e uma queda dos níveis de SHBG após o transplante, porém de maneira não estatisticamente significativa. Sabe-se que quanto maior o grau e severidade da cirrose, mais importante é a alteração no eixo hipotalâmico e hipofisário, maior a intensidade do hipogonadismo, menor o volume testicular e os níveis de testosterona. Isto pode explicar a ausência de alterações significativas no grupo com escore MELD mais avançado nos primeiros seis meses, não sendo estudado em nosso estudo se há melhora após este período.

A cirrose hepática, independente da etiologia, causa hipogonadismo e feminização, e quanto mais avançada a cirrose maior a intensidade da feminização<sup>39</sup>.

Nos pacientes com doença de origem alcoólica observou-se uma queda estatisticamente maior da SHBG do que nas outras etiologias de cirrose. A cirrose alcoólica tem clínica de hipogonadismo mais proeminente devido ao efeito direto do etanol nos testículos<sup>17,18,24</sup>.

Na cirrose de etiologia não alcoólica observou-se aumento da testosterona total, o que não aconteceu no outro grupo, porém os níveis de testosterona total não apresentaram alterações significativas após o transplante, no presente estudo.

Em estudo de Madersbacher<sup>37</sup> relatou-se que a normalização da função hepática após o transplante é caracterizada por um aumento precoce nos níveis de testosterona livre, assim como neste estudo.

Nos anos sessenta, Rosenbaum<sup>40</sup> e Tavernetti<sup>41</sup> chamaram atenção para o aumento da proteína ligadora de esteróides no plasma de homens com cirrose hepática.



Em um estudo de 2009, viu-se que, além de aumento da SHBG, existe associação de doença hepática grave com queda da testosterona livre. Neste estudo confirmaram-se os achados de aumento na concentração de SHBG nos pacientes com cirrose e que os níveis dessa proteína retornam ao normal após realização do transplante hepático<sup>15</sup>.

Os resultados deste estudo não foram comparados a valores séricos de um grupo controle geral, portanto não podemos afirmar que os pacientes obtiveram retorno a níveis normais de testosterona e SHBG. Porém Bravata<sup>4</sup> através de um estudo de metanálise avaliou diversos domínios funcionais em pacientes após o transplante hepático (função sexual, atividades diárias, capacidade de socialização, capacidade física), e a única função que obteve somente avaliações positivas foi a sexual. Também foi demonstrado que uma pequena melhora na função sexual destes pacientes gera um ganho importante na qualidade de vida dos mesmos.

Nos pacientes cirróticos ocorre um aumento da conversão periférica de androgênios em estrogênios e um decréscimo na depuração hepática dos estrogênios. Há também uma conversão acelerada de testosterona em androstenediona e isso explica, em parte, a presença de níveis aumentados de estrogênios circulantes no cirrótico, uma vez que a androstenediona é um precursor mais eficaz do que a testosterona na síntese de estrogênio<sup>3,26,40,42 43</sup>.

O MELD, neste estudo, demonstrou ser útil não somente para classificar a severidade da disfunção hepática, mas também para determinar um grupo com alterações hormonais mais significativas após a realização de transplante hepático. Quanto mais baixo o MELD antes do transplante, maiores as mudanças no perfil hormonal seis meses após a realização do transplante hepático.

O transplante hepático permite retorno da maioria dos pacientes às suas rotinas de atividades diárias, com melhora na qualidade de vida, saúde psicossocial e função sexual. Os receptores provavelmente não terão qualidade de vida equiparável à média da população hígida em geral, por fatores como retornos a consultas médicas periodicamente, possibilidade de complicações ao longo da vida e imunossupressão, porém salienta-se que a qualidade de vida destes pacientes é muito superior à condição pré-transplante<sup>32</sup>.

## 6 CONCLUSÃO

O transplante hepático reduz os níveis de SHBG. A redução de SHBG ocorre principalmente em pacientes com etiologia alcoólica da cirrose e MELD $\leq$ 18. O transplante hepático aumenta os níveis de testosterona livre em pacientes com cirrose de etiologia não alcoólica e MELD $\leq$ 18. Não há mudança significativa nos níveis de testosterona total. Não há mudança significativa no perfil hormonal dos pacientes com MELD >18.

## REFERÊNCIAS

1. Mincis M, Mincis R, Cirrose hepática. In: Coelho JCU. Aparelho digestivo: clínica e cirurgia. 3. ed. São Paulo: Atheneu; 2006:1344-1370.
2. Melmed S. Distúrbios da adenohipófise e do hipotálamo. In: Braunwald, E. et al. Harrison's principles of internal medicine. 15<sup>th</sup> ed. New York: McGraw-Hill; 2001:2154-2179.
3. Gordon GG, Olivo J, Rafil F, Southren AL. Conversion of androgens to estrogens in cirrhosis of the liver. *J Clin Endocrinol Metab.* 1975;40(6):1018-26.
4. Bravata DM, Olkin I, Barnato AE, Keeffe EB, Owens Dk. Health-related quality of life after liver transplantation: a meta-analysis *Liver Transpl Surg.* 1999;5(4): 318–331.
5. Brandão DF, Ramalho LN, Ramalho FS, Zucoloto S, Martinelli AdeL, Silva O. de C. Liver cirrhosis and hepatic stellate cells. *Acta Cir Bras.* 2006;21:54-57.
6. Lida VH, Silva TJA, Silva ASF, Silva LFF, Alves VAF. Cirrose Hepática: aspectos morfológicos relacionados às suas possíveis complicações. Um estudo centrado em necrópsias. *J Bras Patol Med Lab.* 2005;41:29-36.
7. Gonçalves CS, Gomes MPZ, Gonçalves PL, Gonçalves LI, Pereira Fel. Hepatite alcoólica. *J Bras Gastroenterol.* 2006;6(2):59-68.
8. Chen TS, Chen PS. *Understanding the liver: a history.* Westport: Greenwood Press. 1984:99-108.
9. Andrade ZA. Regressão da fibrose hepática. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2005;38:514-520.
10. Kumar V, Abbas AK, Fausto N. *Robbins & Cotran: pathologic basis of disease.* 7<sup>th</sup>ed. Philadelphia: Elsevier; 2005.
11. Pugh RN, Murray-Lyon IM, Dawson JL, Pietroni MC, Williams R. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Br J Surg.* 1973; 60(8):646-9.
12. Kamath PS, Kim WR. The model for end-stage liver disease (MELD). *Hepatology.* 2007;45(3):797-805.
13. KamathPS, Wiesner RH, Malinchoc M, Kremers W, Themeau TM, Kosberg CL, et al. A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. *Hepatology.* 2001;33(2):464-70.
14. Scharschmidt BF. Human liver transplantation: analysis of data on 540 patients from four centers. *Hepatology.* 1984;4(1 suppl):95S-101S.

15. Moon DB, Lee SG. Liver transplantation. *Gut and Liver*. 2009;3(3):145-165.
16. Siciliano M, Parlati L, Maldarelli F, Rossi M, Corradini SG. Liver Transplantation in adults: Choosing the appropriate timing. *World J Gastrointest Pharmacol Ther*. 2012;3(4):49-61.
17. Youssef WI, Mullen KD. The liver in other (nondiabetic) endocrine disorders. *Clin Liver Dis*. 2002;6(4):879-889.
18. Galvão-Teles A, Burke CW, Anderson DC, Marshall JC. Biologically active androgens and estradiol in men with chronic liver disease. *The Lancet*. 1973;301:173-177.
19. Guéchet J, Chazouilleres O, Loria A, Hannoun L, Balladur P, Parc R, et al. Effect of liver transplantation on sex-hormone disorders in male patients with alcohol-induced or post-viral hepatitis advanced liver disease. *J Hepatol*. 1994;20(3):426-430.
20. Hofny ERM, Ali ME, Taha EA, Nafeh HM, Sayed DS, Kamal GM, et al. Semen and hormonal parameters in men with chronic hepatitis C infection. *FertilSteril*. 2011;95(8):2557-9.
21. Ganne-Carrié N, Chastang C, Uzzan B, Pateron D, Perret G, Trinchet JC, et al. Predictive value of serum sex hormone binding globulin for the occurrence of hepatocellular carcinoma in male patients with cirrhosis. *J Hepatol*. 1997;26(1):96-102.
22. Jablonowski Z, Kuydowicz J, Sosnowski M, Rozanski W, Jablonski S, Jablonowska E. Total serum testosterone estimation and ultrasonographic volumetric evaluation of testes in patients with alcoholic liver cirrhosis. *Cent Eur J Med*. 2009;4(3):299-303.
23. Kim S, Kwon H, Park JH, Cho B, Kim D, Oh SW, et al. A low level of serum total testosterone is independently associated with nonalcoholic fatty liver disease. *BMC Gastroenterol*. 2012;12:69.
24. Eshraghian A, Taghavi SA. Systematic review: endocrine abnormalities in patients with liver cirrhosis. *Arch Iran Med*. 2014; 17(10):713-721.
25. Parolin MB, Urbanetz A, Rabinovich I, Scheidemantel C, Cat ML, Coelho, JCU. Função sexual e reprodutiva em receptoras de transplante hepático. *Arq Gastroenterol*. 2004; 41(1):10-17.
26. Van Thiel DH, Kumar S, Gavaler JS, Tarter RE. Effect of liver transplantation on the hypothalamic–pituitary–gonadal axis of chronic alcoholic men with advanced liver disease. *Alcohol Clin Exp Res*. 1990;14(4):478–81.
27. Karagiannis A, Harsoulis F. Gonadal dysfunction in systemic diseases. *Eur J Endocrinol*. 2005;152(4):501-513.

28. Johnson PJ. Sex hormones and the liver. *ClinSci*. 1984;66(4):369-76.
29. Vicentini FC, Botelho LA, Hisano M, Ebaid GX, Lucon M, Srougi M. Are total prostate-specific antigen serum levels in cirrhotic men different from those in normal men? *Urology*. 2009;73(5):1032-5.
30. Jin B, Mccaughan GW, Handelsman, DJ. Effects of liver disease and transplantation on the human prostate. *J Androl*. 1999; 20(4):559-565.
31. Yurci A, Yucesoy M, Unluhizarci K, Torun E, GURSOY S, BASKOL M, et al. Effects of Testosterone gel treatment in hypogonadal men with liver cirrhosis. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2011;35(12):845-854.
32. Bath M, Al-Busafi SA, Deschênes M, Ghali P. Care of the liver transplant patient. *Can J Gastroenterol Hepatol*. 2014;28(4);213-219.
33. Gluud C. Testosterone and alcoholic cirrhosis. Epidemiologic, pathophysiologic and therapeutic studies in men. *Dan Med Bull*. 1988; 35(6):564-75.
34. Gluud C, Bennett P. Comparison of methods for determination of testosterone and non-protein bound testosterone in men with alcoholic liver disease. *Scand J Clin Lab Invest*. 1986; 46(7):647-53.
35. Kalyani RR, Gavini S, Dobs AS. Male hypogonadism in systemic disease. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2007;36(2):333–348.
36. Handelsman DJ, Strasser S, McDonald JA, Conway AJ, McCaughan GW. Hypothalamic–pituitary–testicular function in end-stage non-alcoholic liver disease before and after liver transplantation. *Clin Endocrinol*. 1995;43(3):331–7.
37. Madersbacher S, Ludvik G, Stulnig T, Grünberger T, Maier U. The impact of liver transplantation on endocrine status in men. *Clin Endocrinol*. 1996;44(4):461–6.
38. Madersbacher S, Grünberger T, Maier U. Andrological status before and after liver transplantation. *J Urol*. 1994;151(5):1251–4.
39. Kaymakoglu S, Okten A, Cakaloglu Y, Boztas G, Besisik F, Tascioglu C, et al. Hypogonadism is not related to the etiology of liver cirrhosis. *J Gastroenterol*. 1995;30(6):745-50.
40. Rosenbaum W, Christy NP, Kelly, WG. Electrophoretic evidence for the presence of an estrogen-binding beta-globulin in human plasma. *J Clin Endocr Metab*. 1966; 26:1399-403.

41. Tavernetti, RR, Rosenbaum W, Kelly WG, Christy NP, Roginsky MS. Evidence for the presence in human plasma of an estrogen-binding factor other than albumin: abnormal binding of estradiol in men with hepatic cirrhosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 1967; Jul;27(7):920-6.
42. Gluud C. Serum testosterone concentration in men with alcoholic cirrhosis background for variation. *Metabolism.* 1987;36:373–8.
43. Southren AL, Gordon GG, Olivo J, Rafii F, Rosenthal WS. Androgen metabolism in cirrhosis of liver. *Metabolism.* 1973;22: 695 – 702.

## APÊNDICES

## **TERMO DE CONSENTIMENTO INFORMADO LIVRE E ESCLARECIDO**

Título do Projeto: Testosterona total e SHBG antes e após o Transplante Hepático.

Investigador: Dr Júlio C. U. Coelho / Dr Rodrigo Nitsche

Local da Pesquisa: Hospital de Clínicas - UFPR

Endereço e telefone: Rua General Carneiro, 181. Tel 3360-1886

### **PROPÓSITO DA INFORMAÇÃO AO PACIENTE E DOCUMENTO DE CONSENTIMENTO**

Você está sendo convidado (a) a participar de uma pesquisa, coordenada por um profissional de saúde agora denominado pesquisador. Para poder participar, é necessário que você leia este documento com atenção. Ele pode conter palavras que você não entende. Por favor, peça aos responsáveis pelo estudo para explicar qualquer palavra ou procedimento que você não entenda claramente.

O propósito deste documento é dar a você as informações sobre a pesquisa e, se assinado, dará a sua permissão para participar no estudo. O documento descreve o objetivo, procedimentos, benefícios e eventuais riscos ou desconfortos caso queira participar. Você só deve participar do estudo se você quiser. Você pode se recusar a participar ou se retirar deste estudo a qualquer momento.

### **INTRODUÇÃO**

A doença hepática crônica pode causar alterações hormonais significantes, inclusive dos hormônios sexuais e das glândulas tireóide e paratireóide. Candidatos à transplante hepático, frequentemente apresentam cansaço, fraqueza muscular, desnutrição e outros.

A determinação de hormônios sexuais e de outros hormônios antes e após o transplante hepático ainda não foi realizada em nosso meio.

### **PROPÓSITO DO ESTUDO**



O objetivo do presente estudo é avaliar a função sexual e endócrina antes e após o transplante hepático através de:

1. Determinação da dosagem de hormônios (sexuais, tireoidianos, paratireoidianos, IGF1) antes e após o transplante hepático.

## **SELEÇÃO**

Serão incluídos no estudo pacientes com cirrose hepática avançada, a serem submetidos à transplante hepático, do sexo masculino (18 a 60 anos).

## **PROCEDIMENTOS**

Serão obtidos 20 ml de sangue dos pacientes em jejum antes (no máximo 6 meses antes) e 6 meses após o transplante para dosagem sanguínea dos hormônios avaliados pelo estudo. Os exames serão coletados com material estéril, adequado para o procedimento, e as amostras serão processadas em laboratório qualificado.

O paciente será beneficiado na medida em que haverá uma melhor compreensão de sua função endócrina, pré e pós-transplante.

Não haverá riscos inerentes ao estudo.

## **PARTICIPAÇÃO VOLUNTÁRIA:**

Sua decisão em participar deste estudo é voluntária. Você pode decidir não participar no estudo. Uma vez que você decidiu participar do estudo, você pode retirar seu consentimento e participação a qualquer momento. Se você decidir não continuar no estudo e retirar sua participação, você não será punido ou perderá qualquer benefício ao qual você tem direito.

## **CUSTOS**

Não haverá nenhum custo a você relacionado aos procedimentos previstos no estudo.

### **PAGAMENTO PELA PARTICIPAÇÃO**

Sua participação é voluntária, portanto você não será pago por sua participação neste estudo.

### **PERMISSÃO PARA REVISÃO DE REGISTROS, CONFIDENCIALIDADE E ACESSO AOS REGISTROS:**

O Investigador responsável pelo estudo e equipe irá coletar informações sobre você. Em todos esses registros um código substituirá seu nome. Todos os dados coletados serão mantidos de forma confidencial. Os dados coletados serão usados para a avaliação do estudo, membros das Autoridades de Saúde ou do Comitê de Ética, podem revisar os dados fornecidos. Os dados também podem ser usados em publicações científicas sobre o assunto pesquisado. Porém, sua identidade não será revelada em qualquer circunstância.

Você tem direito de acesso aos seus dados. Você pode discutir esta questão mais adiante com seu médico do estudo.

### **CONTATO PARA PERGUNTAS**

Se você ou seus parentes tiver (em) alguma dúvida com relação ao estudo, direitos do paciente, ou no caso de danos relacionados ao estudo, você deve contatar o Investigador do estudo ou sua equipe (pelo telefone: 41-88233300). Se você tiver dúvidas sobre seus direitos como um paciente de pesquisa, você pode contatar Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos (CEP) do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná, pelo telefone: 3360-1896. O CEP trata-se de um grupo de indivíduos com conhecimento científicos e não científicos que realizam a revisão ética inicial e continuada do estudo de pesquisa para mantê-lo seguro e proteger seus direitos.

## DECLARAÇÃO DE CONSENTIMENTO DO PACIENTE

Eu li e discuti com o investigador responsável pelo presente estudo os detalhes descritos neste documento. Entendo que eu sou livre para aceitar ou recusar, e que eu posso interromper minha participação a qualquer momento sem dar uma razão. Eu concordo que os dados coletados para o estudo sejam usados para o propósito acima descrito

Eu entendi a informação apresentada neste termo de consentimento. Eu tive a oportunidade para fazer perguntas e todas as minhas perguntas foram respondidas.

Eu receberei uma cópia assinada e datada deste Documento de Consentimento Informado.

---

NOME DO PACIENTE

ASSINATURA

DATA

---

NOME DO INVESTIGADOR

ASSINATURA

DATA

**PROCOLO DE COLETA DE DADOS PARA PACIENTES INCLUÍDOS NO ESTUDO**

**Avaliação da Função Sexual e Hormonal em Pacientes com Cirrose Hepática antes e após o Transplante Hepático**

Data do transplante: \_\_\_\_\_

Identificação: \_\_\_\_\_

Nome \_\_\_\_\_

Registro \_\_\_\_\_ Idade: \_\_\_\_\_ Altura \_\_\_\_\_ Peso \_\_\_\_\_.

1. Diagnóstico definitivo: \_\_\_\_\_
2. Pré-operatório imediato: MELD \_\_\_\_\_; Child-Pugh \_\_\_\_\_; Bilirrubina total \_\_\_\_\_; bilirrubina direta \_\_\_\_\_; albumina \_\_\_\_\_;
3. TAP/RNI \_\_\_\_\_: Creatinina sérica \_\_\_\_\_; ALT \_\_\_\_\_; AST \_\_\_\_\_.

**DADOS DO TRANSPLANTE**

Total de transfusão de concentrado de hemácias:

pré-operatório \_\_\_\_ unidades;

até 48 horas pós-TH \_\_\_\_ unidades;

3-7º dia pós TH \_\_\_\_unidades.

Duração da isquemia fria \_\_\_\_\_; Isquemia quente \_\_\_\_\_;

Duração total do transplante \_\_\_\_\_;

Ascite: Não ( ) ; Sim ( ) Quanto \_\_\_\_\_;

Anátomo-patológico do Explante: \_\_\_\_\_

**ANEXO**

Curitiba, 30 de julho de 2008.

Ilmo Sr  
**Julio Cesar Uili Coelho**  
Neste

Prezado Pesquisador:

Comunicamos que o Projeto de Pesquisa intitulado "Avaliação da Função Sexual e Hormonal em Pacientes com Cirrose Hepática antes e após o Tratamento Hepático", foi analisado e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos, em reunião realizada no dia 29 de julho de 2008. O referido projeto atende aos aspectos das Resoluções CNS 196/96, e demais, sobre Diretrizes e Normas Regulamentadoras de Pesquisa Envolvendo Seres Humanos do Ministério da Saúde.

CAAE: 0159.0.208.000-08  
Registro CEP: 1712.129/2008-07

Conforme a Resolução 196/96, solicitamos que sejam apresentados a este CEP, relatórios sobre o andamento da pesquisa, bem como informações relativas às modificações do protocolo, cancelamento, encerramento e destino dos conhecimentos obtidos.

Data para entrega do primeiro relatório: 30 de janeiro de 2009.

Atenciosamente,



**Renato Tambara Filho**  
Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa  
em Seres Humanos do Hospital de Clínicas/UFPR