



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE  
PRÓ-REITORIA DE PÓS-GRADUAÇÃO E PESQUISA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS  
DA SAÚDE**

**MICHELLE LOYOLA FERREIRA**

**AVALIAÇÃO DO COMPROMETIMENTO  
CARDIOVASCULAR DE PACIENTES SUBMETIDOS  
AO TRANSPLANTE HEPÁTICO NA INFÂNCIA**

ARACAJU  
2023

**MICHELLE LOYOLA FERREIRA**

**AVALIAÇÃO DO COMPROMETIMENTO  
CARDIOVASCULAR DE PACIENTES SUBMETIDOS  
AO TRANSPLANTE HEPÁTICO NA INFÂNCIA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal de Sergipe como requisito à obtenção do grau de Mestre em Ciências da Saúde.

**Orientador:** Prof. Dr. José Augusto Soares Barreto Filho

ARACAJU  
2023

**FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA BIBLIOTECA DA SAÚDE - BISAU  
UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE**

F383a Ferreira, Michelle Loyola  
Avaliação do comprometimento cardiovascular de pacientes submetidos ao transplante hepático na infância / Michelle Loyola Ferreira ; orientador José Augusto Soares Barreto Filho. – Aracaju, 2023.  
87 f. : il.

Dissertação (mestrado em Ciências da Saúde) – Universidade Federal de Sergipe, 2023.

1. Ciências da saúde. 2. Transplante de fígado. 3. Risco cardiovascular. 4. Pediatria. 5. Crianças - cirurgia. I. Barreto Filho, José Augusto Soares, orient. II. Título.

CDU 616.36-089:616.12

**MICHELLE LOYOLA FERREIRA**

**AVALIAÇÃO DO COMPROMETIMENTO  
CARDIOVASCULAR DE PACIENTES SUBMETIDOS  
AO TRANSPLANTE HEPÁTICO NA INFÂNCIA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal de Sergipe como requisito à obtenção do grau de Mestre em Ciências da Saúde.

Aprovada em: 31/07/2023

---

Orientador: Prof. Dr. José Augusto Soares Barreto Filho

---

1º Examinador: Prof. Dra. Ana Jovina Barreto Bispo

---

2º Examinador: Prof. Dra. Angela Maria da Silva

---

3º Examinador: Prof. Dra. Geodete Santos Batista

---

4º Examinador: Prof. Dra. Sarah Cristina Fontes Vieira

**PARECER**

---

---

---

---

## **DEDICATÓRIA**

A Deus, aos pacientes.

## AGRADECIMENTOS

A Deus.

Ao Prof. Dr. José Augusto Soares Barreto Filho pela disponibilidade e ensinamentos como meu orientador.

A Dra. Geodete pelo incentivo e participação na pesquisa.

A Dra. Daniela Gois pela colaboração relacionada aos seus pacientes do ambulatório de hepatologia pediátrica do Hospital Universitário da UFS.

Aos professores do Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde, especialmente a Profa. Dra. Joselina Luzia e ao Prof. Dr. Antônio Carlos Sousa Sobral pelo aprendizado.

Aos professores da banca examinadora Dra. Ana Jovina, Dra. Ângela e Dra. Sarah pelo aprendizado. A Dra. Flávia, Dra. Irlaneide e Dr. Marco Valadares pelo apoio.

A Dra. Raquel Menezes, Dra. Adelle, Dra. Keila e Dra. Maria Alexsandra pelo estímulo.

As equipes multiprofissionais do HU-UFS e aos acadêmicos de medicina.

A esta Universidade, na qual cursei medicina, exerço minhas atividades profissionais e retornei como discente durante o Mestrado.

Aos pacientes e seus familiares, pelo tempo dispensado para contribuir com suas informações, a minha gratidão pela confiança.

A minha família.

Realizar uma pesquisa durante a pandemia Covid-19 não foi tarefa fácil; agradeço a todos que direta ou indiretamente contribuíram.

## EPÍGRAFE

“Tenham coragem.  
Não tenham medo de sonhar coisas grandes.”  
Papa Francisco

## RESUMO

**Fundamento:** O uso de drogas imunossupressoras em indivíduos transplantados busca evitar a rejeição ao órgão transplantado, preservar a função do mesmo e aumentar a sobrevida do paciente; entretanto, eventos adversos podem causar repercussão potencialmente negativa no aparelho cardiovascular a longo prazo. **Objetivo:** Avaliar risco cardiovascular em indivíduos submetidos ao transplante hepático na infância. **Métodos:** estudo transversal baseado na análise de 25 prontuários de pacientes que foram submetidos ao transplante hepático na infância no período de 2003 a 2022 e continuam em acompanhamento ambulatorial no Hospital Universitário da Universidade Federal de Sergipe no ano de 2022. Foram avaliados: sexo, idade, índice de massa corpórea (IMC), pressão arterial, dislipidemia, drogas imunossupressoras, eletrocardiograma e ecodoppler cardiograma. **Resultados:** Sexo feminino (56%); idade média ao transplante hepático  $1,96 \pm 3,92$  anos; IMC ( $18,56 \pm 3,64$  Kg/m<sup>2</sup>); pressão arterial sistólica PAS ( $104,32 \pm 13,84$  mmHg); pressão arterial diastólica PAD ( $68,37 \pm 9,37$  mmHg); colesterol total ( $140,3 \pm 25,61$  mg/dl); HDL-c ( $46,4 \pm 18,25$  mg/dl); LDL-c ( $72,30 \pm 27,01$  mg/dl); triglicérides ( $103,6 \pm 47,69$  mmol/l); uso de tacrolimus (84%); alterações eletrocardiográficas (28%); alterações ecocardiográficas (16%). A prevalência de pacientes transplantados que evoluíram com hipertensão arterial sistêmica foi de 32%. **Conclusão:** Pacientes após transplante hepático apresentam maior frequência dos fatores de risco cardiovascular, ressaltando-se hipertensão arterial sistêmica, sobrepeso e dislipidemia.

**Palavras-chave:** pediatria, transplante hepático, risco cardiovascular.

## ABSTRACT

**Background:** The use of immunosuppressive drugs in transplanted individuals seeks to avoid rejection of the transplanted organ, preserve its function and increase patient survival; however, adverse events can cause potentially negative repercussions on the cardiovascular system in the long term. **Objective:** To evaluate cardiovascular risk in individuals undergoing liver transplantation in childhood. **Methods:** cross-sectional study based on the analysis of 25 medical records of patients who underwent liver transplantation in childhood from 2003 to 2022 and continue to be followed up in outpatient care at the University Hospital of the Federal University of Sergipe in 2022. The following were evaluated: gender, age, body mass index (BMI), blood pressure, dyslipidemia, immunosuppressive drugs, electrocardiogram and Doppler echocardiography. **Results:** Female gender (56%); mean age at liver transplantation  $1.96 \pm 3.92$  years; BMI ( $18.56 \pm 3.64$  Kg/m<sup>2</sup>); systolic blood pressure SBP ( $104.32 \pm 13.84$  mmHg); DBP diastolic blood pressure ( $68.37 \pm 9.37$  mmHg); total cholesterol ( $140.3 \pm 25.61$  mg/dl); HDL-c ( $46.4 \pm 18.25$  mg/dl); LDL-c ( $72.30 \pm 27.01$  mg/dl); triglycerides ( $103.6 \pm 47.69$  mmol/l); use of tacrolimus (84%); electrocardiographic changes (28%); echocardiographic alterations (16%). The prevalence of transplant patients who developed systemic arterial hypertension was 32%. **Conclusion:** Patients after liver transplantation have a higher frequency of cardiovascular risk factors, especially systemic arterial hypertension, overweight and dyslipidemia.

**Keywords:** pediatrics, liver transplantation, cardiovascular risk.

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Pacientes submetidos ao transplante hepático: perfil epidemiológico e clínico.....	32
Tabela 2. Pacientes submetidos ao transplante hepático: medicamento.....	33
Tabela 3. Pacientes submetidos ao transplante hepático: características clínicas, antropométricas e laboratoriais em 2022.....	34
Tabela 4. Correlação de Pearson: fatores de risco cardiovascular nos pacientes submetidos ao transplante hepático.....	35

## LISTA DE QUADROS

Quadro 1. Classificação da Pressão Arterial de acordo com a faixa etária .....	20
Quadro 2. Valores de referência para diagnóstico do estado nutricional utilizando as curvas de Índice de Massa Corporal (IMC) para idade.....	21
Quadro 3. Valores de Índice de Massa Corporal (IMC) .....	21
Quadro 4. Valores de referência para lípidos e lipoproteínas em crianças e adolescentes.....	23
Quadro 5. Valores referenciais e de alvo terapêutico do perfil lipídico para adultos com mais de 20 anos.....	24

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AF: antecedente familiar

CEP: Comitê de Ética em Pesquisa

CNCDO: Central de Notificação, Captação e Distribuição de Órgãos

CT: colesterol total

DAC: doença arterial coronariana

DCRD: distúrbio da condução do ramo direito

ECG: eletrocardiograma

FC: frequência cardíaca

FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo

HAS: Hipertensão Arterial Sistêmica

HDL-c: high density lipoproteins, colesterol da lipoproteína de alta densidade

HU: Hospital Universitário

IMC: Índice de Massa Corporal

INR: International Normalized Ratio

LDL-c: low density lipoproteins, colesterol da lipoproteína de baixa densidade

MELD: Model for End-Stage Liver Disease

O<sub>2</sub>: oxigênio

OMS: Organização Mundial de Saúde

PA: Pressão Arterial

PAS: Pressão Arterial Sistólica

PAD: Pressão Arterial Diastólica

PELD: Pediatric End-Stage Liver Disease

RNM: Ressonância Nuclear Magnética

TC: tomografia computadorizada

TG: triglicérides

TP: tempo de protombina

TTPA: tempo de tromboplastina parcial ativada

UFS: Universidade Federal de Sergipe

## SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	13
2 REVISÃO DE LITERATURA.....	14
2.1 Transplante hepático.....	14
2.1.1 Conceito.....	14
2.1.2 Aspectos Epidemiológicos .....	15
2.1.3 Fatores de Risco.....	16
2.2 Fatores de Risco Cardiovascular.....	19
2.2.1 Aspectos Epidemiológicos.....	19
2.2.2 Hipertensão Arterial Sistêmica.....	19
2.2.3 Obesidade.....	21
2.2.4 Dislipidemia.....	22
2.2.5 Cardiotoxicidade.....	25
3 OBJETIVOS.....	27
3.1 Geral .....	27
3.2 Específico.....	27
4 PACIENTES E MÉTODOS.....	28
4.1 Delineamento do estudo.....	28
4.2 Local do estudo.....	28
4.3 Seleção de pacientes .....	28
4.4 Registro dos dados clínicos e antropométricos.....	29
4.5 Registro dos dados eletrocardiográficos.....	29
4.6 Registro dos dados ecocardiográficos.....	29
4.7 Aspectos éticos.....	29

4.8 Análise estatística .....	30
4.8.1 Dados.....	30
4.8.2 Descrição.....	30
5 RESULTADOS .....	31
5.1 Amostra selecionada.....	31
5.2 Características clínicas e antropométricas.....	31
5.3 Características eletrocardiográficas.....	34
5.4 Características ecocardiográficas.....	34
5.5 Análise dos fatores de risco cardiovascular entre os transplantados.....	35
6 DISCUSSÃO .....	36
7 LIMITAÇÕES DO ESTUDO .....	42
8 CONCLUSÃO .....	43
9 PERSPECTIVAS FUTURAS .....	44
REFERÊNCIAS.....	45
ARTIGO.....	52
APÊNDICES E ANEXOS.....	69
APÊNDICE A – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.....	69
APÊNDICE B–Termo de Assentimento Livre e Esclarecido para Menores de 6 a 9 anos.....	71
APÊNDICE C–Termo de Assentimento Livre e Esclarecido para Menores de 10 a 13 anos....	74
APÊNDICE D–Termo de Assentimento Livre e Esclarecido para Menores de 14 a 17 anos....	77
APÊNDICE E – Instrumento de Coleta de Dados.....	80
ANEXO 1 – Parecer Consubstanciado do CEP.....	82

## 1 INTRODUÇÃO

Trata-se de um estudo sobre a avaliação dos fatores de riscos cardiovascular de pacientes submetidos ao transplante hepático na infância. Existem dois princípios básicos em relação ao transplante; o primeiro, de causa social, diz que sem doador não há transplante; o segundo é estritamente médico e enfatiza que o transplante não inicia nem termina na cirurgia (ARDENGHI, 2000; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2010).

Para avaliar o paciente candidato a transplante hepático, o parecer clínico de especialidades médicas como cardiologia, nefrologia e pneumologia são fundamentais. (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2010; MOREIRA, 2008). Cada caso é individual e profissionais de quaisquer outras especialidades médicas e/ou multiprofissionais podem fazer parte da avaliação clínica (ARDENGHI, 2000).

A atresia das vias biliares extra-hepáticas é a principal indicação de transplante hepático em crianças e corresponde a 76% das indicações abaixo dos dois anos de idade e de 50% de uma maneira geral (ARDENGHI, 2000; MOREIRA, 2008; MIES, 1998). Doenças metabólicas correspondem a cerca de 20 a 25% das causas e, menos frequentemente, insuficiência hepática fulminante e outras formas de colestase intra-hepática (ARDENGHI, 2000; MIES, 1998).

No ano de 1963, ocorreu a primeira tentativa de transplante hepático em uma criança de três anos de idade que apresentava atresia de vias biliares, nos Estados Unidos, em Denver, Colorado, por Thomas Starzl; entretanto, ocorreu o óbito do paciente no intra-operatório (MIES, 1998). A segunda e a terceira tentativas foram realizadas por Starzl no mesmo ano, mas os pacientes vieram a óbito dias depois (MIES, 1998).

O maior desafio após o transplante é a rejeição ao órgão transplantado (MIES, 1998; PACHECO, 2016). Com a finalidade de diminuir intercorrências, ocorreram avanços na terapêutica da imunossupressão, uma vez que o paciente transplantado utilizará medicamentos durante toda a vida (ARDENGHI, 2000; MIES, 1998; MONTANO, 2008). O uso de potentes drogas imunossupressoras reduz o risco de rejeição aguda e aumenta a expectativa de vida (ARDENGHI, 2000; MIES, 1998). Entretanto, efeitos colaterais podem surgir com o uso desses medicamentos, como aumento do peso, hipertensão arterial, dislipidemia e diabetes (ARDENGHI, 2000; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2010; CHAVES, 2007).

Esse estudo tem por finalidade avaliar se os pacientes submetidos ao transplante hepático na infância, e que no ano de 2022 continuam em seguimento clínico ambulatorial no Hospital Universitário de Aracaju da Universidade Federal de Sergipe, evoluíram com fatores de risco cardiovascular após o início do tratamento medicamentoso.

## 2 REVISÃO DA LITERATURA

### 2.1 Transplante Hepático

#### 2.1.1 Conceito

O fígado é o maior órgão sólido do corpo humano, localizado no lado direito do abdome, pesa no adulto entre 1.200g e 1.500g e é dividido em dois lobos, subdivididos em oito segmentos independentes (PACHECO, 2016; RIBEIRO, 2006). A veia porta, formada pelas veias esplênica e mesentérica superior, é responsável por 70% do fluxo sanguíneo proveniente do trato gastrintestinal, e a artéria hepática é responsável por 30% do fluxo (RIBEIRO, 2006; NOGUEIRA, 2019). O sangue passa pelo fígado e retorna para a circulação sistêmica através das veias hepáticas que se comunicam diretamente com a veia cava inferior (RIBEIRO, 2006). Pequenos ductos provenientes de cada segmento hepático se unem até formar uma estrutura principal chamado ducto colédoco, responsável pelo transporte da bile produzida no fígado ao intestino (RIBEIRO, 2006; NOGUEIRA, 2019). A vesícula biliar, órgão anexo ao fígado, serve para armazenar a bile produzida (RIBEIRO, 2006).

O transplante hepático é o segundo tipo mais comum de transplantes de órgãos (GALATO, 2017). Em crianças é indicado quando o fígado perdeu a funcionalidade e foram esgotadas todas as possibilidades de tratamento clínico e/ou cirúrgico como em casos de atresia biliar, síndrome de hipoplasia biliar, distúrbios no metabolismo hepático, cirrose, acidentes, tumor hepático e distúrbios traumáticos e vasculares (GALATO, 2017). É justificado em doenças hepáticas que apresentam grave comprometimento à saúde do paciente e redução da qualidade e expectativa de vida, cuja progressão da doença hepática se não transplantados, resulte em mortalidade que exceda aquela decorrente do próprio transplante (ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE TRANSPLANTES DE ÓRGÃOS, 2023).

As normas do Ministério da Saúde para indicar o transplante de fígado estão descritas na Portaria Nº 2.600 de 21 de outubro de 2009 (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2010; ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE TRANSPLANTES DE ÓRGÃOS, 2023). Entretanto, de uma maneira geral, não podem ser submetidas ao transplante de fígado, conforme a Portaria Nº 541, de 14 de março de 2002, pessoas que sofrem de doenças sistêmicas que possam colocar a sua vida em risco, como: doença cardiovascular ou pulmonar ou neurológica avançada pré-existente, infecção extra-hepática não controlada, metástases de tumores malignos,

colangiocarcinoma de grandes dutos, polineuropatia amiloidótica familiar avançada grau IV e doença alcoólica com menos de seis meses de abstinência (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2010).

### 2.1.2 Aspectos Epidemiológicos

O transplante hepático é o segundo mais comum tipo de transplante e tem a cirrose hepática a condição mais frequente que leva ao transplante hepático em adultos e crianças. A cirrose, definida como dano irreversível das células hepáticas, ocorre quando a anatomia normal do fígado é substituída por tecido de cicatrização, o que deteriora a função hepática (GÓMEZ, 2018; ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE TRANSPLANTES DE ÓRGÃOS, 2023).

As condições que levam à cirrose e a consequente necessidade de transplante de fígado incluem: cirrose por hepatite crônica por vírus B ou C; doenças que comprometem as vias biliares, incluindo a atresia de vias biliares na infância; doenças metabólicas na infância; doença hepática alcoólica; hepatite autoimune; doença hepática gordurosa não alcoólica; tumores hepáticos primários; hepatites fulminantes (drogas, vírus) (GÓMEZ, 2018).

Na avaliação inicial para o transplante hepático deve ser definido os seguintes questionamentos: se o paciente tem uma doença que pode ser tratada com o transplante; se existe outra opção terapêutica que não seja o transplante; se existem outras comorbidades que podem impedir a recuperação pós-transplante; se os pacientes transplantados poderão tomar os medicamentos após o transplante; se os pacientes e seus familiares estão psicologicamente aptos a compreender as informações e recomendações médicas (GÓMEZ, 2018; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2018).

A inscrição na lista de candidato ao transplante é feita pelo médico responsável pela equipe de transplantes na Central de Notificação, Captação e Distribuição de Órgãos (CNCDO) (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2018). O paciente candidato ao transplante de fígado é colocado em uma lista única de espera no Brasil que obedece a critérios de compatibilidade sanguínea ABO, morfológicos, cronológicos e de gravidade, índice conhecido como MELD (Model for End-Stage Liver Disease) (PORTARIA DO MELD, 2019).

O MELD estima a gravidade do quadro e as chances de sobrevida em 90 dias de candidatos ao transplante a partir de quatro variáveis laboratoriais: o INR (International Normalized Ratio (PORTARIA DO MELD, 2019), derivado do tempo de protrombina), o nível de bilirrubinas, a função renal estimada pelo nível de creatinina e o sódio (PORTARIA DO MELD, 2019). O resultado vai de 6 a 40, sendo que quanto maior o escore, maior a gravidade e pior o prognóstico; os pacientes mais graves apresentam MELD mais elevados e são

priorizados; casos urgentes como de hepatite fulminante têm prioridade absoluta na lista de espera do transplante. Semelhante ao MELD, crianças e adolescentes menores de 18 anos candidatos ao transplante são listados respeitando o sistema PELD (Pediatric End-Stage Liver Disease) (PORTARIA DO MELD, 2019).

A notificação de potenciais doadores de órgãos e tecidos em estado de morte encefálica por todos os hospitais é obrigatória pelo decreto N° 2.268, de 30 de junho de 1997 que regulamenta a lei n° 9.434, de 4 de fevereiro de 1997 (MARINHO, 2011). Entretanto, sabe-se que o número de doadores com morte encefálica disponíveis para o transplante é menor que o número de pacientes na lista de espera; são fatores associados: baixas taxas de notificação de potenciais doadores e de efetivação da doação, atribuíveis a contraindicações médicas; recusa dos familiares; desejo de não doação por parte do potencial doador em vida; demora no diagnóstico de morte encefálica; crenças religiosas ou culturais; falta de conhecimento e informação sobre doação de órgãos (ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE TRANSPLANTES DE ÓRGÃOS, 2023; TEDESCO, 2019).

Na tentativa de minimizar o baixo número de doador, é permitido o uso do split e do transplante hepático intervivos (VASCONCELOS, 2014; BARRETO, 2019). No split, um órgão de doador com morte encefálica é dividido entre dois receptores, usualmente entre um adulto e uma criança (BARRETO, 2019). No transplante intervivos pediátrico, um terço do fígado do doador é transplantado na criança; a maioria dos doadores possui relação de parentesco com o receptor e, geralmente, trata-se do pai ou da mãe (BARRETO, 2019). O grupo com maior experiência em transplantes intervivos no Brasil situa-se na cidade de São Paulo, no Hospital Sírio Libanês. Em todo o mundo, os resultados de transplante intervivos têm melhorado e sobrevidas acima de 82% após o primeiro ano pós-transplante são esperadas atualmente (ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE TRANSPLANTES DE ÓRGÃOS, 2018).

### 2.1.3 Fatores de Risco

No tratamento pós-transplante, o órgão transplantado é um corpo estranho; assim, o sistema imune do receptor vai atacar o fígado transplantado num processo chamado rejeição (MARINHO, 2011). A primeira tentativa de transplante hepático em humanos foi realizada nos Estados Unidos, em Denver, Colorado, por Thomas Starzl, no ano de 1963 em uma criança de três anos de idade que apresentava atresia de vias biliares (MIES, 1998); o paciente foi a óbito no intra-operatório devido a distúrbio de coagulação e hemorragia incontrolável; na segunda e na terceira tentativas, o óbito ocorreu dias depois, no mesmo ano (MIES, 1998).

Avanços na imunossupressão com a finalidade de diminuir os fenômenos de rejeição tornaram-se necessários (MIES, 1998). Em 1963, a utilização da associação azatioprina com corticosteróide em altas doses produziu bons resultados, permanecendo como as principais drogas imunossupressoras (MIES, 1998; MONTANO, 2008). Em 1967, Starzl apresentou os quatro primeiros sobreviventes de transplante de fígado com o objetivo de conseguir apoio da população para a doação de órgãos (MIES, 1998).

Em 1968, Machado e sua equipe realizaram o primeiro transplante de fígado no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP). O paciente sobreviveu sete dias, mas desenvolveu infecção e rejeição aguda do enxerto. Em 1969 e 1971, outros dois pacientes foram submetidos ao transplante de fígado e sobreviveram, respectivamente, 18 e 30 dias.

Até 1977, aproximadamente 200 transplantes de fígado tinham sido realizados no mundo. Em 1979, Calne utilizou, pela primeira vez, a ciclosporina em dois pacientes submetidos ao transplante de fígado, introduzida no mercado americano (ARDENGHI, 2000; MOREIRA, 2008; MONTANO, 2008). Antes do uso da ciclosporina, a maioria dos órgãos transplantados como o coração e o fígado eram rejeitados (ARDENGHI, 2000; MIES, 1998; MONTANO, 2008).

Em 1985, Silvano Raia reiniciou os transplantes de fígado no Brasil, no HC-FMUSP (ARDENGHI, 2000). Em 1988, Raia et al. realizaram o primeiro transplante intervivos do mundo. Starzl e seus colaboradores relataram em 1989 que a sobrevida de 1.179 pacientes submetidos ao transplante de fígado em 1 e 5 anos foi, respectivamente, de 73 e 64% (ARDENGHI, 2000; MOREIRA, 2008; MONTANO, 2008).

Em 1985, o imunossupressor tacrolimus (FK 506) foi isolado pela primeira vez através da fermentação do caldo do micro-organismo *Streptomyces tsukubaensis*, presente no solo da cidade de Tsukuba situada na região norte do Japão (ARDENGHI, 2000; MONTANO, 2008). Definido como um antibiótico macrolídeo imunossupressor produzido pelo *Streptomyces tsukubaensis*, em relação a ciclosporina, é mais potente de 10 a 100 vezes no mecanismo de imunossupressão. Em 1990, Starzl relatou o primeiro uso do novo imunossupressor tacrolimus em pacientes de transplante de fígado que apresentavam rejeição mesmo com o tratamento imunossupressor convencional (ARDENGHI, 2000; MOREIRA, 2008; MONTANO, 2008). Em 1994, foi aprovado nos Estados Unidos para profilaxia da rejeição aguda após transplante hepático e em 1997, após transplante renal; em 1999, obteve seu registro junto ao Ministério da Saúde no Brasil (ARDENGHI, 2000; MONTANO, 2008).

A melhora na qualidade de vida e o aumento significativo na sobrevida do paciente pós-transplante hepático evidenciam um bom prognóstico (ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE TRANSPLANTES DE ÓRGÃOS, 2018; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2018). Apesar de todas essas vantagens, infecções por vírus, bactérias e fungos, bem como complicações imunológicas, cirúrgicas, hematológicas, neoplásicas, diabetes e cardiovasculares podem ocorrer após o transplante (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2018).

Nas últimas décadas, os avanços no tratamento de pacientes submetidos a transplante hepático resultaram na maior exposição desses a fatores de risco cardiovasculares relacionados a terapêutica (GAMA, 2010). Desta forma, o tacrolimus surgiu como uma alternativa imunossupressora, pois demonstrou menor taxa de rejeição aguda e crônica, melhor função renal em longo prazo pós-transplante e menores índices de hiperlipidemia e hipertensão arterial sistêmica (GAMA, 2010; SILVA, 2011).

No Brasil, em 2020 foram realizados 200 transplantes hepáticos em crianças. A maioria dos transplantes foi com utilização de doador vivo (63%); entretanto, a realização deste tipo de transplante é restrita aos estados de São Paulo, Rio Grande do Sul, Paraná e Rio de Janeiro. Em lista para transplante hepático no ano de 2020, ingressaram 276 crianças, foram transplantadas 72% (com doador vivo e falecido) e faleceram 33 em lista de espera (ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE TRANSPLANTES DE ÓRGÃOS, 2023).

O número de pacientes que ingressaram na lista de espera por um transplante hepático durante o primeiro semestre do ano de 2021 no Brasil foi de 1.546, desses 163 na faixa etária pediátrica, com mortalidade total de 181 pacientes, sendo 10 crianças; não houve candidatos ao transplante no Estado de Sergipe (ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE TRANSPLANTES DE ÓRGÃOS, 2023).

Em 2022, o número de pacientes que ingressaram na lista de espera por um transplante hepático durante o primeiro semestre do ano de 2022 no Brasil foi de 1.524, desses 142 na faixa etária pediátrica, com mortalidade total de 351 pacientes, sendo 24 crianças; também não houve candidatos ao transplante no primeiro semestre do ano de 2022 no Estado de Sergipe (ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE TRANSPLANTES DE ÓRGÃOS, 2023).

Atualmente não há pacientes pediátricos ativos na lista de espera para transplante de fígado no Estado de Sergipe (ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE TRANSPLANTES DE ÓRGÃOS, 2023).

## 2.2 Fatores de risco cardiovascular

### 2.2.1 Aspectos Epidemiológicos

Mesmo após o transplante bem-sucedido, há um risco maior de doença cardiovasculares. Fatores relacionados ao doador, terapia de imunossupressão, ganho de peso excessivo pós-transplante, juntamente com comorbidades associadas à hipertensão, obesidade e dislipidemia são cada vez mais reconhecidas por impactar significativamente a função do enxerto e a morbidade desses pacientes (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2019; MONEGO, 2006).

Os principais fatores de risco para doenças cardiovasculares que não podem ser modificados são a idade, o sexo e a hereditariedade (MONEGO, 2006). Outros como sedentarismo, estresse, diabetes, pressão arterial, obesidade, colesterol e triglicérides são considerados modificáveis (MONEGO, 2006; MALACHIAS, 2016).

### 2.2.2 Hipertensão Arterial Sistêmica

Muitos pacientes mesmo na ausência de excesso de peso tem uma frequência maior de desenvolver hipertensão arterial após o transplante hepático (MONEGO, 2006). A obesidade contribui para probabilidades ainda maiores de hipertensão e a associação entre o índice de massa corporal (IMC) e a pressão arterial sistólica (PAS) foi relatada como fator contribuinte para elevação da pressão arterial anos após o transplante (MONEGO, 2006; MALACHIAS, 2016).

Os níveis normais de pressão arterial (PA) na infância variam em função do sexo, idade e estatura do indivíduo de acordo com os parâmetros da Sociedade Brasileira de Cardiologia (MONEGO, 2006), nos quais estão descritas tabelas de PA de crianças na faixa etária de 1 a 17 anos (BRANDÃO, 2006; CAMPOS, 2017). A partir de 13 anos, os níveis de PA de adultos (Quadro 1) já podem ser adotados se o indivíduo já estiver na puberdade (BRESOLIN, 2019).

Considera-se valores normais de PA sistólica e diastólica quando inferiores ao percentil 90 para idade, sexo e estatura. As crianças com valores de PA situados entre o p90 e p95 são classificados como tendo PA elevada (antes chamada pré-hipertensão) (BRESOLIN, 2019).

A hipertensão arterial sistêmica (HAS) é definida como pressão arterial sistólica (PAS) e/ou pressão arterial diastólica (PAD)  $\geq$  p95 para sexo, idade e percentil da altura em três ou mais ocasiões diferentes (BRESOLIN, 2019).

Quadro 1. Classificação da Pressão Arterial de acordo com a faixa etária

<b>Crianças de 1 a 13 anos de idade</b>	<b>Crianças com idade ≥ 13 anos</b>
PA normal: PA < p90 para sexo, idade e altura	PA normal: PA < 120/<80 mmHg
Pressão arterial elevada: PA ≥ p90 e < p95 para sexo, idade e altura ou PA 120/80mmHg mais < p95 (o que for menor)	Pressão arterial elevada: PA 120/<80 mmHg a PA 129/<80mmHg
Hipertensão estágio 1: PA ≥ p95 para sexo, idade e altura até < p95 + 12 ou PA entre 130/80 a 139/89 mmHg (o que for menor)	Hipertensão estágio 1: PA entre 130/80 a 139/89 mmHg
Hipertensão estágio 2: PA ≥ p 95 + 12 mmHg para sexo, idade e altura ou PA ≥ entre 140/90 mmHg (o que for menor)	Hipertensão estágio 2: PA ≥ entre 140/90 mmHg

Fonte: Diretriz de Hipertensão Arterial Sistêmica da Sociedade Brasileira de Cardiologia, 2020

É indicado realizar medida da PA em todas as crianças a partir dos três anos de idade (SILVA, 2007). Em menores de três anos, existem indicações específicas, enquanto em crianças saudáveis a frequência recomendada é de aferir a PA uma vez por ano; nos casos de crianças com obesidade, doença renal, diabetes, coarctação de aorta ou aquelas que fazem uso de medicamentos conhecidos por aumentar a PA, deve-se realizar aferição em todas as consultas (BRESOLIN, 2019; SILVA, 2007).

A hipertensão arterial pode ter etiologia primária ou secundária (LURBE, 2016; CHATURVEDI, 2014). A hipertensão essencial ou primária é definida quando nenhuma causa subjacente é encontrada; é mais comum em crianças maiores de seis anos, que apresentam sobrepeso e/ou obesidade e com fatores de risco: história familiar de hipertensão ou doença cardiovascular, ingestão aumentada de sódio, sedentarismo, distúrbios do sono, baixo peso ao nascer, prematuridade, doença renal crônica e obesidade (FLYNN, 2017; MALTA, 2018); geralmente, esses pacientes são assintomáticos, mas podem apresentar sintomas relacionados à lesão de órgãos-alvo, como encefalopatia, insuficiência cardíaca e hipertrofia ventricular (MALTA, 2018).

A hipertensão arterial secundária resulta de uma doença subjacente (LURBE, 2016; CHATURVEDI, 2014); a doença renal é responsável por 80 a 90% dos casos). A coarctação de aorta, as encefalopatias e as endocrinopatias, apesar de raras, são possíveis etiologias (CHATURVEDI, 2014; FLYNN, 2017).

### 2.2.3 Obesidade

Em 16 de maio de 2012, a Organização Mundial de Saúde (OMS), alertou as nações sobre a problemática representada pela obesidade e sobrepeso e, em 2014, reforçou que é hora de atuar (RIBEIRO, 2006). A obesidade na infância está associada a efeitos graves e complicações de saúde e um risco aumentado de doenças prematuras (SILVA, 2021; JARDIM, 2023). Cerca de 2/3 das mortes no mundo devem-se a doenças que podem ser relacionadas à obesidade (diabetes, hipertensão arterial e doenças cardiovasculares) (LIMA, 2007).

O principal indicador de obesidade é o Índice de Massa Corporal (IMC). O cálculo do IMC é feito usando a seguinte fórmula matemática:  $\text{peso} \div (\text{altura} \times \text{altura})$  em  $\text{kg/m}^2$ . Quando o IMC é superior a  $30 \text{ kg/m}^2$ , considera-se que a pessoa está obesa (RIBEIRO, 2006; JARDIM, 2023). A classificação do IMC na faixa etária pediátrica está listada no Quadro 2 e na faixa etária adulta no Quadro 3.

Quadro 2. Valores de referência para diagnóstico do estado nutricional utilizando as curvas de Índice de Massa Corporal (IMC) para idade

Valor encontrado na criança	Diagnóstico nutricional
< Escore z -3	Magreza acentuada
$\geq$ Escore z -3 e < Escore -2	Magreza
$\geq$ Escore z -2 e < Escore +1	Eutrofia
$\geq$ Escore z +1 e < Escore +2	Sobrepeso
$\geq$ Escore z +2 e $\leq$ Escore +3	Obesidade
> Escore z +3	Obesidade grave

Fonte: Sociedade Brasileira de Pediatria

Quadro 3. Valores de Índice de Massa Corporal (IMC)

IMC ( $\text{kg/m}^2$ )	Classificação
< 18,5	Magreza
18,5-25	Peso normal
25-30	Sobrepeso
30-35	Obesidade (grau I)
35-40	Obesidade (grau II)
>40	Obesidade (grau III)

Fonte: Organização Mundial de Saúde

A obesidade infantil predispõe ao desenvolvimento de hipertensão arterial. Quanto maior o grau de obesidade na infância e o tempo de manutenção desta condição, maior a probabilidade de desenvolver hipertensão arterial e maior a gravidade desta hipertensão (RIBEIRO, 2006; SILVA, 2021).

A obesidade tem grande impacto nos fatores de risco cardiovascular, uma vez que entre 10 a 20% dos jovens obesos têm alteração da pressão arterial. A medida da circunferência abdominal faz parte da avaliação clínica. A prevalência mundial de obesidade quase duplicou entre 1980 e 2008. A obesidade infantil configura importante fator de risco para doenças cardiovasculares, disfunções metabólicas e dislipidemia tanto na infância quando nas demais fases da vida (JARDIM, 2023).

#### 2.2.4 Dislipidemia

O colesterol e os triglicérides (TG) estão entre os lípidos biologicamente mais relevantes, junto com os fosfolípidos e os ácidos graxos. Os fosfolípidos formam a estrutura básica das membranas celulares (ATUALIZAÇÃO DIRETRIZ BRASILEIRA DE DISLIPIDEMIA, 2017).

O colesterol é precursor dos hormônios esteroides, dos ácidos biliares e da vitamina D e atua na fluidez das membranas celulares e na ativação de enzimas. Os TG são formados a partir de três ácidos graxos ligados a uma molécula de glicerol, são depositados nos tecidos adiposo e muscular, e constituem uma das formas de armazenamento energético mais importantes no organismo (ATUALIZAÇÃO DIRETRIZ BRASILEIRA DE DISLIPIDEMIA, 2017; SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2014).

A solubilização e o transporte dos lípidos ocorre através das lipoproteínas, que são substâncias geralmente hidrofóbicas, no meio aquoso plasmático. Existem quatro grandes classes de lipoproteínas separadas em dois grupos: as ricas em colesterol, incluindo as LDL-c (do inglês, low density lipoproteins) e as HDL-c (do inglês, high density lipoprotein); e, as ricas em TG, maiores e menos densas, representadas pelos quilomícrons, de origem intestinal, e pelas lipoproteínas de densidade muito baixa (VLDL, sigla do inglês very low density lipoprotein), de origem hepática (ATUALIZAÇÃO DIRETRIZ BRASILEIRA DE DISLIPIDEMIA, 2017; SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2014).

O metabolismo das lipoproteínas ocorre através da via intestinal e da via hepática por meio de três ciclos: ciclo exógeno, em que as gorduras são absorvidas no intestino e chegam ao plasma e, após degradação pela lipase lipoproteica, ao fígado ou a tecidos periféricos; ciclo

endógeno, no qual as gorduras do fígado se direcionam aos tecidos periféricos, a VLDL é secretada pelo fígado e, por ação da lipase proteica, transforma-se em lipoproteína de densidade intermediária e, posteriormente, em LDL-c, a qual carrega os lípidos, principalmente o colesterol, para os tecidos periféricos; transporte reverso do colesterol, em que as gorduras retornam para o fígado (ATUALIZAÇÃO DIRETRIZ BRASILEIRA DE DISLIPIDEMIA, 2017; SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2014).

A dislipidemia é caracterizada pela alteração nos níveis de colesterol e triglicerídeos; podem ser classificadas em hiperlipidemias, primárias, e hipolipidemias, secundárias. A dislipidemia primária ocorre devido a fatores genéticos. A dislipidemia secundária é decorrente de estilo de vida inadequado, de certas condições mórbidas, ou de medicamentos (diuréticos, betabloqueadores, corticosteróides, ciclosporina, inibidores de protease, isotretinoína, tibolona, estrógenos, progestágenos, anabolizantes, anticoncepcionais) (SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2014; DAMIANI, 2011).

A dislipidemia é um fator de risco cardiovascular relevante, uma vez que está relacionada ao desenvolvimento da aterosclerose (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2020). O colesterol total e elevação de triglicerídeos apresentam correlação com a doença arterial coronariana (DAC), o HDL-c com maior risco de morbimortalidade por DAC e os níveis de LDL-c com o risco de ocorrência de eventos cardiovasculares. Como o LDL-c corresponde à maior parte do colesterol total, a forte correlação entre colesterol total e DAC reflete a relação entre LDL-c e DAC, confirmada pelo Framingham Heart Study (ATUALIZAÇÃO DIRETRIZ BRASILEIRA DE DISLIPIDEMIA, 2017).

Níveis de LDL-c maiores de 100 mg/dL parecem estar relacionados com maior risco do desenvolvimento de eventos ateroscleróticos; níveis menores de 100 mg/dL são considerados alvo terapêutico para indivíduos com risco cardiovascular elevado (ATUALIZAÇÃO DIRETRIZ BRASILEIRA DE DISLIPIDEMIA, 2017; SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2014). A aterosclerose é uma doença inflamatória crônica de origem multifatorial, que ocorre em resposta à agressão endotelial, acometendo principalmente a camada íntima de artérias de médio e grande calibre (SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2014; DAMIANI, 2011).

A formação da placa aterosclerótica inicia-se com a agressão ao endotélio vascular por diversos fatores de risco, como dislipidemia, hipertensão arterial, obesidade ou tabagismo. A hipercolesterolemia familiar resulta em grande elevação dos níveis de colesterol e aumento de doença cardíaca isquêmica prematura (KE, 2018).

A dosagem sérica do perfil lipídico de crianças antes dos dois anos de idade deve ser analisada individualmente, segundo doenças concomitantes, terapêuticas e história familiar (SANTOS, 2001; HIGGINS, 2018).

Entre 2 e 10 anos, deve ser realizada a dosagem sérica se houver pais ou avós com história de doença arterial isquêmica precoce, pais com CT superior a 240 mg/dL, apresentar outras doenças ou fatores de risco para aterosclerose, ser portador de doenças que cursam com dislipidemia, utilizar medicamentos que alteram o perfil lipídico, e/ou possuir manifestações clínicas de dislipidemias (xantomas, xantelasma, arco corneal, dores abdominais recorrentes e pancreatite) (SANTOS, 2001; HIGGINS, 2018).

Toda a criança deve ter calculado o não HDL-c entre 9 e 11 anos e entre 17 e 21 anos. Não há a necessidade de jejum e, se alterado, deve ser repetido o perfil lipídico entre 2 semanas e 3 meses (FALUDI, 2017). No caso de suspeita de dislipidemia de caráter genético, indica-se a determinação do perfil lipídico: CT, LDL-c, HDL-c e TG (FALUDI, 2017; GIULIANO, 2005). Crianças e adolescentes com níveis de LDL-c acima de 250 mg/dL ou triglicérides acima de 500 mg/dL devem ser referenciados para um especialista em lipídios (GIULIANO, 2005; WEISSER, 2020). Os valores de referência para crianças, adolescentes e adultos estão listados nos Quadros 4 e 5.

Quadro 4. Valores de referência para lípidos e lipoproteínas em crianças e adolescentes

Lípidos	Com jejum (mg/dL)	Sem jejum (mg/dL)
Colesterol total	< 170	< 170
HDL-c	> 45	> 45
LDL-c	< 110	< 110
Não HDL-c	<120	<120
Triglicérides (0-9 anos)	< 75	<85
Triglicérides (10-19 anos)	< 90	<100

Fonte: atualização da Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose - 2017

Quadro 5. Valores referenciais e de alvo terapêutico do perfil lipídico para adultos com mais de 20 anos

Lípidos	Com jejum (mg/dL)	Sem jejum (mg/dL)	Categoria referencial
Colesterol total	< 190	< 190	Desejável
HDL-c	> 40	> 40	Desejável
Triglicérides	< 150	< 175	Desejável
			Categoria de risco
LDL-c	< 130	< 130	Baixo
	< 100	< 100	Intermediário
	< 70	< 70	Alto
	< 50	< 50	Muito alto
Não HDL-c	< 160	< 160	Baixo
	< 130	< 130	Intermediário
	< 100	< 100	Alto
	< 80	< 80	Muito alto

Fonte: atualização da Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose - 2017

### 2.2.5 Cardiotoxicidade

O diagnóstico precoce do comprometimento cardiovascular relacionado ao tratamento do paciente submetido a qualquer transplante contribui para prevenção e terapêutica da disfunção miocárdica e do desenvolvimento da insuficiência cardíaca (PAIVA, 2020). A incidência de cardiotoxicidade é variável devido à multiplicidade de fatores envolvidos, tais como distintas propriedades fisiopatológicas de cada agente imunossupressor, e comorbidades de cada paciente (HADDY, 2016; MEDEIROS, 2018).

A I Diretriz Brasileira de Cardio-Oncologia pela Sociedade Brasileira de Cardiologia (2011) define cardiotoxicidade em três diferentes graus, segundo a fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE): a) Grau I: redução assintomática da FEVE entre 10% e 20%; b) Grau II: redução da FEVE abaixo de 20% ou abaixo do normal; c) Grau III: insuficiência cardíaca sintomática (KALIL, 2011).

Em 2014, o documento da American Society of Echocardiography Consensus, através do ecocardiograma bidimensional (2D) e tridimensional (3D) com contraste, ressonância magnética cardíaca e ventriculografia radioisotópica (MUGA – multigated acquisition scan) estabelece o conceito de cardiotoxicidade: redução  $\geq 10\%$  da FEVE, em relação aos valores pré-tratamento, para um basal de FEVE final  $< 53\%$  ou limite inferior da normalidade (KALIL, 2011; SALGADO, 2014; SAWAYA, 2011).

Em 2020, a Diretriz Brasileira de Cardio-Oncologia enfatiza que o diagnóstico de cardiotoxicidade pode ser realizado pela confirmação de alteração cardiovascular nova durante ou após o tratamento, seja de natureza clínica e/ou alteração em biomarcadores e/ou em exame de imagem cardiovascular, tendo sido excluídas outras etiologias. Define ser a ecocardiografia o método de escolha para detectar disfunção miocárdica relacionada ao tratamento do câncer, a ecocardiografia tridimensional o melhor método para medir a FEVE e quando indisponível ou na presença de limitação, o método bidimensional de Simpson é recomendado. Disfunção ventricular relacionada à terapia é definida como uma redução  $\geq 10\%$  na FEVE para um valor abaixo do limite inferior da normalidade (FEVE  $< 50\%$ ) (HAJJAR, 2020).

A fisiopatologia da cardiotoxicidade depende de cada agente medicamentoso. Correlaciona-se com os extremos da idade ( $< 4$  anos e  $> 60$  anos), sexo feminino, disfunção cardíaca prévia, doença renal crônica, hipertensão arterial sistêmica, dislipidemia e outras comorbidades (KALIL, 2011; SAWAYA, 2011). Em relação ao tempo de apresentação clínica, as alterações cardiovasculares apresentam-se de forma aguda, subaguda ou crônica (HAJJAR, 2020). Monitorar sintomas pouco específicos como cansaço, fadiga e limitação funcional para

atividades diárias é recomendado; esses podem se apresentar como miocardite aguda fulminante e/ou arritmias ventriculares graves, mesmo raras (HAJJAR, 2020; PONIKOWSKI, 2016). Achados tardios incluem pericardite crônica, miocardiopatias, valvulopatias mitral e aórtica, vasculopatia de grandes e médios vasos, doenças do sistema de condução e doença aterosclerótica coronariana (PONIKOWSKI, 2016; CHEUNG, 2010).

O eletrocardiograma permite avaliar possíveis alterações súbitas na repolarização ventricular e no intervalo Q-T, arritmias supraventriculares ou ventriculares, síndromes coronarianas agudas, pericardite e miocardite (HAJJAR, 2020; CHEUNG, 2010).

O ecocardiograma contribui na detecção da ação cardiopéssica de medicamentos utilizados (KALIL, 2011; PARK, 2009). Consolidou-se como um dos exames de escolha na avaliação dos pacientes submetidos a transplante, especialmente pela sua praticidade, baixo custo, fácil acesso, alta definição e ser isento de riscos, contraste e radiação ionizante (KALIL, 2011; LIU, 2018). Permite avaliar função sistólica, diastólica, valvas cardíacas e pericárdio (MEDEIROS, 2018). O início da disfunção cardíaca pode ser verificado através da fração de ejeção ventricular esquerda e da avaliação do índice de desempenho miocárdico (STANTON, 2009). Disfunção ventricular sistólica ou diastólica pode resultar em insuficiência cardíaca congestiva e é a complicação mais comum (MEDEIROS, 2018; SAWAYA, 2011; HAJJAR, 2020). Fatores relacionados ao próprio paciente, como janela acústica inadequada, e também ao examinador são considerados limitações da técnica (PAIVA, 2020; PIVETA, 2017).

O *strain* é um método quantitativo para estimar a função e a contratilidade miocárdica mediante a avaliação da sua deformação e por isso, dependente de volume (NIR, 2009). A medida é realizada em termos percentuais, relativa à deformação do segmento estudado e com relação à sua dimensão original (PAIVA, 2020; LAI, 2006; GRIPP, 2018). Cardiotoxicidade é detectada pelo *strain* longitudinal global, ferramenta que prediz com alta sensibilidade a posterior redução da FEVE. Redução  $\geq 15\%$  no SLG em relação ao basal é considerada anormal, sendo um marcador precoce de disfunção ventricular. A obtenção do *strain* em diferentes marcas de aparelho não possibilita a comparação dos seus valores, uma vez que algoritmos diferentes são utilizados pelos fabricantes (STANTON, 2009; ZAMORANO, 2016). Assim, para comparação da alteração da deformação miocárdica é essencial que os valores obtidos sejam oriundos do mesmo aparelho (CASTILLO, 2017; EKSTEIN, 2007).

Atualmente, há poucos dados na literatura em relação ao acompanhamento tardio do paciente submetido a transplante hepático pediátrico e com alterações cardiovasculares detectadas através do ecocardiograma, sendo a maioria dos estudos sobre pacientes oncológicos e em uso de quimioterápicos (MICHEL, 2019; PAIVA, 2020; HAJJAR, 2020).

### **3 OBJETIVOS**

#### **3.1 GERAL**

Avaliar risco cardiovascular em indivíduos submetidos ao transplante hepático na infância.

#### **3.2 ESPECÍFICO**

Descrever a prevalência de alterações cardiovasculares após transplante hepático.

## **4. PACIENTES E MÉTODOS**

### **4.1 DELINEAMENTO DO ESTUDO**

Estudo transversal baseado na análise de 25 prontuários de pacientes que foram submetidos ao transplante hepático na infância no período de 2003 a 2022 e continuam em acompanhamento ambulatorial no Hospital Universitário da Universidade Federal de Sergipe no ano de 2022.

### **4.2 LOCAL DO ESTUDO**

O estudo foi realizado no Hospital Universitário da Universidade Federal de Sergipe, em Aracaju, Sergipe, Brasil.

### **4.3 SELEÇÃO**

Todos os pacientes do Estado de Sergipe transplantados na infância fazem seguimento no Serviço Ambulatorial do Hospital Universitário da Universidade Federal de Sergipe (HU-UFS), vinculado a Instituição Proponente Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares – EBSERH, CNPJ 15.126.437/0010-34).

Os prontuários desses pacientes foram analisados após a pesquisa ser aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) desta referida instituição, no período de setembro a dezembro de 2022.

Como critérios de inclusão adotaram-se: paciente ter sido submetido ao transplante hepático na faixa etária pediátrica, mesmo se idade adulta no período da pesquisa.

Já como critérios de exclusão adotaram-se: 1) pacientes em investigação diagnóstica; 2) óbito; 3) perda de seguimento.

Dos pacientes transplantados de fígado na infância (n = 28), dois perderam seguimento e ocorreu um óbito; amostra selecionada (n= 25).

No ano de 2022, dezoito pacientes estão em seguimento no setor de hepatologia pediátrica e sete no setor de hepatologia adulto do Hospital Universitário de Aracaju da UFS.

#### **4.4 REGISTRO DOS DADOS CLÍNICOS E ANTROPOMÉTRICOS**

O banco de dados foi preenchido com informações dos prontuários analisados:

- a. Identificação do paciente por número, gênero, cor da pele, naturalidade e procedência, consaguinidade, história familiar de cardiopatia e/ou hepatopatia; história familiar de hipertensão arterial sistêmica, dislipidemia, diabetes e/ou obesidade; diagnóstico, más formações anatômicas e/ou outras patologias associadas; idade ao transplante hepático; cidade do transplante hepático; tipo de doador; relação de parentesco; medicamento pós-transplante hepático; uso de anti-hipertensivo; outros medicamentos; rejeição.
- b. Dados clínicos e antropométricos: pressão arterial sistêmica, peso, estatura, IMC.
- c. Exames laboratoriais.

#### **4.5 REGISTRO DOS DADOS ELETROCARDIOGRÁFICOS**

O banco de dados foi preenchido com informações dos prontuários analisados.

#### **4.6 REGISTRO DOS DADOS ECOCARDIOGRÁFICOS**

Os pacientes foram contactados por mensagem telefônica via WhatsApp e agendados para realizar ecocardiograma no Hospital Universitário. O exame foi realizado por dois profissionais ecocardiografistas no aparelho Affiniti 70, sistema de ultrassom, da Philips. Registrou-se dados de identificação mediante questionário (Apêndice E); os pacientes em que o contato telefônico não foi possível, o banco de dados foi preenchido com informações dos prontuários analisados.

#### **4.7 ASPECTOS ÉTICOS**

A pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Universidade Federal de Sergipe (UFS), sob parecer de número 5.638.479 (Anexo 1).

Os aspectos éticos que regem a Resolução CNS nº 466/12 foram respeitados. Os pacientes convocados e que compareceram, antes de participarem da pesquisa, foram informados sobre o Termo de Consentimento Livre e esclarecido (TCLE) conforme Resolução CNS nº 466/2012 (Apêndice A). Também foi aplicado o Termo de Assentimento Livre e Esclarecido, na presença do responsável, de acordo com as seguintes faixas etárias: 6 a 9 anos; 10 a 13 anos; 14 a 17 anos (Apêndices B, C e D).

## **4.8 ANÁLISE ESTATÍSTICA**

### **4.8.1 DADOS**

Foi criado um banco de dados no programa Software Statistical Package for the Social Science (SPSS) na versão 20.0 para Windows para realizar as análises estatísticas.

### **4.8.2 DESCRIÇÃO**

As variáveis categóricas foram descritas como frequência absoluta e relativa (%); as variáveis quantitativas foram descritas como média e desvio padrão; a diferença entre os sexos foi avaliada pelo teste T de Student para amostras independentes.

Para analisar a associação entre as variáveis categóricas utilizou-se o teste do qui-quadrado e teste de Fisher. A altura e o peso foram utilizados para o cálculo do índice de massa corporal (IMC) e os valores de IMC foram classificados de acordo com os valores de referência do estado nutricional para faixa etária.

As correlações relevantes entre índices antropométricos, medicamentos, pressão arterial, dislipidemia e obesidade foram investigadas empregando-se os coeficientes de correlação de Pearson. Foram considerados estatisticamente significante os resultados cujos níveis descritivos para o valor de p forem inferiores a 5% ( $p < 0,05$ ).

## 5 RESULTADOS

### 5.1 AMOSTRA SELECIONADA

Dos pacientes transplantados de fígado na infância (n = 28), dois perderam seguimento e ocorreu um óbito; amostra selecionada (n= 25).

No ano de 2022, dezoito pacientes estiveram em seguimento no setor de hepatologia pediátrica e sete no setor de hepatologia adulto do Hospital Universitário de Aracaju da UFS.

### 5.2 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E ANTROPOMÉTRICAS

Quanto a naturalidade, eram do Estado de Sergipe 24 (96%) e do Estado de Alagoas um (4%); a maioria 17 (68%) tinha naturalidade da capital. Quanto a procedência, foram listados 17 municípios, sendo 16 (96%) de Sergipe e um (4%) do Estado de Alagoas; eram procedentes da capital sete (28%) e de outros municípios 18 (72%).

Atresia de vias biliares foi o diagnóstico mais comum, presente em 21 (84%) pacientes, seguido de cirrose idiopática um (4%), doença ductopênica não sindrômica um (4%), hepatopatia por Budd Chiari um (4%) e síndrome de Alagille um (4%).

Más formações anatômicas cardíacas estiveram presentes em três (12%) pacientes; outras patologias associadas estiveram presentes em 15 (60%) pacientes, sendo linfoma a mais prevalente quatro (16%), seguida de hepatite autoimune dois (8%), nefropatia dois (8%), neuropatia dois (8%), doença de Wilson um (4%) e outras hepatopatias quatro (16%).

A idade média, em anos, ao transplante hepático foi de  $1,96 \pm 3,86$  [IC 95% (0,36 a 3,56)], sendo a mínima de 0 anos e máxima de 11 anos de idade. Idade durante o transplante hepático: 16 (64%) pacientes abaixo de um ano, quatro (16%) com um ano, um (4%) com três anos, dois (8%) com 10 anos e dois (8%) com 11 anos.

Em relação ao ano, o n de indivíduos transplantados foi: 2003 (n=2); 2004 (n=1); 2006 (n=1); 2008 (n=2); 2009 (n=4); 2010 (n=1); 2013 (n=2); 2014 (n=1); 2016 (n=1); 2017 (n=1); 2018 (n=4); 2020 (n=4); 2021 (n=1).

Sobre o parentesco, a genitora foi doadora em 19 (76%) casos, o genitor em quatro (16%) casos, parente em um (4%) e um (4%) doador não tinha relação de parentesco com o receptor.

O perfil clínico e epidemiológico dos pacientes submetidos ao transplante hepático na infância no período de 2003 a 2022 estão descritos na Tabela 1.

Tabela 1. Pacientes submetidos ao transplante hepático: perfil epidemiológico e clínico

<b>Variáveis</b>	<b>Transplantados (n=25)</b>
<b>Sexo, n (%)</b>	
Feminino	14 (56%)
Masculino	11 (44%)
<b>Cor da pele, n (%)</b>	
Parda	24 (96%)
Preta	1 (4%)
<b>Idade</b>	
Anos	1,96 ± 3,86
<b>Cidade do transplante, n (%)</b>	
	São Paulo (100%)
<b>Tipo de doador, n (%)</b>	
Vivo	24 (96%)
Cadáver	1 (4%)
<b>Parentesco com doador, n (%)</b>	
Sim	24 (96%)
Não	1 (4%)
<b>Consanguinidade entre genitores, n (%)</b>	
	1 (4%)
<b>Antecedentes Familiares, n (%)</b>	
Hepatopatia	3 (12%)
Cardiopatia	1 (4%)
HAS	3 (12%)
Dislipidemia	1 (4%)
Obesidade	0
Diabetes	2 (8%)

Necessitou de anti-hipertensivo oito (32%) dos pacientes; desses, anlodipino foi o anti-hipertensivo mais utilizado (87,5%) seguido de losartana (12,5%); houve uso de ácido acetil salicílico (AAS) em três (12%) pacientes e marevan dois (8%).

Dez pacientes utilizaram corticoideoterapia e a prednisona foi o corticoide de maior uso. De todos os pacientes transplantados, seis (24%) continuam em uso de anti-hipertensivo no ano de 2022. O uso de medicamento imunossupressor pós-transplante hepático está listado na Tabela 2.

Rejeição ao transplante hepático ocorreu em nove (36%) dos pacientes. O tratamento utilizado foi a pulsoterapia em oito (32%) pacientes e um (4%) necessitou de novo transplante hepático, sendo o doador vivo não aparentado.

Tabela 2. Pacientes submetidos ao transplante hepático: medicamento

<b>Variáveis</b>	<b>Transplantados (n=25)</b>
Tacrolimus	21 (84%)
Sirolimus	2 (8%)
Ciclosporina	2 (8%)
Azatioprina	1 (4%)
Micofenolato de sódio	13 (52%)
Micofenolato de mofetila	1 (4%)
Ursacol	2 (8%)

Os dados antropométricos e fatores de risco cardiovascular no ano de 2022 estão descritos na Tabela 3.

Os pacientes apresentaram idade média em anos de  $10,16 \pm 8,10$  [IC 95% (6,82 a 13,50)], sendo a mínima dois anos e a máxima 27 anos e sete (28%) dos pacientes estavam na faixa etária adulta.

Quatro (16%) pacientes apresentaram hipertrigliceridemia, sendo um na faixa etária pediátrica (idade 4 anos).

A frequência de hipertensão arterial sistêmica na amostra estudada foi de 32% após o transplante. Índice de massa corporal, IMC ( $\text{Kg}/\text{m}^2$ ) mínimo 14,4 (idade 4 anos) e máximo 27,7 (idade 10 anos) e dois adultos com sobrepeso.

Tabela 3. Pacientes submetidos ao transplante hepático: características clínicas, antropométricas e laboratoriais em 2022

Variáveis	Transplantados (n=25)
Idade (anos)	10,16 ± 8,10
Peso (kg)	33,92 ± 20,52
Estatura (m)	1,28 ± 0,30
Índice de massa corporal, IMC (Kg/m <sup>2</sup> )	18,56 ± 3,64
Frequência Cardíaca (bpm)	92,08 ± 15,59
Saturação de O <sub>2</sub> (%)	98,84 ± 0,62
Pressão arterial sistólica (mmHg)	104,32 ± 13,84
Pressão arterial diastólica (mmHg)	68,37 ± 9,37
Colesterol Total (mg/dl)	140,3 ± 25,61
HDL-c (mg/dl)	46,4 ± 18,25
LDL-c (mg/dl)	72,3 ± 27,01
Triglicérides (mg/dl)	103,6 ± 47,69
Glicemia (mg/dl)	86,00 ± 9,43

### 5.3 CARACTERÍSTICAS ELETROCARDIOGRÁFICAS

Eletrocardiograma estava descrito em 16 (64%) prontuários. Achados: ritmo sinusal 15 (93,75%); ritmo atrial ectópico um (6,25%); desvio do eixo elétrico para direita um (6,25%); dextrocardia um (6,25%); distúrbio da condução do ramo direito três (18,75%); frequência cardíaca (bpm) média 87,18 ± 17,62 [IC 95% (37,25 a 74,35)]; intervalo PR sem alterações. Holter de 24 horas estava descrito em três (12%) prontuários, com dois resultados alterados: um, ritmo sinusal alternado com ritmo atrial ectópico e extrassístoles supraventriculares; outro, taquicardia sinusal.

### 5.4 CARACTERÍSTICAS ECOCARDIOGRÁFICAS

Dos 25 pacientes transplantados, o ecodopplercardiograma foi realizado no ano de 2022 em 16 (64%); desses, quatro (16%) apresentaram alterações anatômicas e funcionais: um (4%) comunicação interatrial e estenose da artéria pulmonar direita (portador de Síndrome de Alagille); um (4%) forame oval pérvio; um (4%) insuficiência tricúspide discreta; um (4%)

situs inversus (portador de Atresia de vias biliares).A análise demonstrou que não houve alteração na fração de ejeção do ventrículo esquerdo e da função ventricular esquerda nos pacientes analisados e o *strain* foi compatível com a normalidade.

### 5.5 ANÁLISE DOS FATORES DE RISCO CARDIOVASCULAR ENTRE OS TRANSPLANTADOS: SEXO, IDADE, ÍNDICE DE MASSA CORPÓREA (IMC), PRESSÃO ARTERIAL, DISLIPIDEMIA, DROGAS IMUNOSSUPRESSORAS.

A comparação feita pelo teste qui-quadrado e teste exato de Fisher demonstrou que a variável hipertensão arterial sistêmica apresentou valor estatisticamente significativo ( $p < 0,01$ ). À análise comparativa entre os dados clínicos e antropométricos pela correlação de Pearson, observou-se que houve associação significativa ( $p < 0,01$ ) entre as variáveis correlacionadas na Tabela 4. Os pacientes que eram mais hipertensos estavam em uso de Tacrolimus; não houve casos de obesidade, apenas sobrepeso. Somente seis pacientes não apresentaram complicações na evolução pós-operatória.

Tabela 4. Correlação de Pearson: fatores de risco cardiovascular nos pacientes submetidos ao transplante hepático

	Variáveis	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
1	Idade anos	1	0,508** ,010	0,366 ,072	0,337 ,100	-,494* ,012	0,609** ,001	0,574** ,003	0,178 ,395	0,637** ,001	-,309 ,133	,646 ,044
2	IMC (Kg/m <sup>2</sup> )	0,508** ,010	1	,360 ,078	,332 ,105	-,537** ,006	,469* ,018	,377 ,063	,203 ,332	,334 ,103	-,273 ,187	-,015 ,967
3	FC (bpm)	0,366 ,072	,360 ,0078	1	0,989** ,000	-,302 ,142	,379 ,062	,283 ,171	,338 ,098	,351 ,085	,198 ,344	,516 ,127
4	PAS mmHg	0,337 ,100	,332 ,105	0,989** ,000	1	-,325 ,113	,376 ,064	,304 ,140	,315 ,25	,342 ,094	,160 ,446	,451 ,191
5	PAD mmHg	-,494* ,012	-,537** ,006	-,302 ,142	-,325 ,113	1	-,599** ,002	-,553** ,004	-,433* ,031	-,480* ,015	,173 ,407	-,037 ,920
6	CT mg/dl	0,609** ,001	,469* ,018	,379 ,062	,376 ,064	-,599** ,002	1	,899** ,000	,358 ,079	,930** ,000	-,121 ,565	,547 ,102
7	HDL-c mg/dl	0,574** ,003	,377 ,063	,283 ,171	,304 ,140	-,553 ,004	,899** ,000	1	,241 ,245	,894** ,000	-,190 ,363	,543 ,105
8	LDL-c mg/dl	0,178 ,395	,203 ,332	,338 ,098	,315 ,125	-,433* ,031	,358 ,079	,241 ,245	1	,299 ,146	-,205 ,327	,321 ,365
9	Triglicérides mmol/L	0,637** ,001	,334 ,103	,351 ,085	,342 ,094	-,480* ,015	,930** ,000	,894** ,000	,299 ,146	1	-,103 ,626	,819** ,004
10	Tacrolimus	-,309 ,133	-,273 ,187	,198 ,344	,160 ,446	,173 ,407	-,121 ,565	-,190 ,363	-,205 ,327	-,103 ,626	1	-,474 ,166
11	Ciclosporina	,646 ,044	-,015 ,967	,516 ,127	,451 ,191	-,037 ,920	,547 ,102	,543 ,105	,321 ,365	,819** ,004	-,474 ,166	1

\*\* A correlação é significativa no nível 0,01 \* A correlação é significativa no nível 0,05

## 6 DISCUSSÃO

A estimativa do risco de doença cardiovascular em indivíduos transplantados é importante para a prevenção de agravos. Os fatores de risco cardiovascular incluem: sexo, idade, pressão arterial sistólica e diastólica, diabetes mellitus, colesterol total, LDL-c, triglicérides, IMC (sobrepeso e obesidade). No estudo foi realizada a análise da simultaneidade dos fatores de risco cardiovascular: sobrepeso, pressão arterial elevada e dislipidemia.

No que se refere à idade, observou-se uma tendência na prevalência de pressão arterial elevada na faixa etária pediátrica quando comparada aos adultos transplantados; a presença de níveis elevados de pressão arterial foi cerca de três vezes maior para os menores de 18 anos.

Malta et al publicaram que o aumento da idade aumenta a incidência de doenças crônicas, e, dentre elas, a mais prevalente é a hipertensão arterial sistêmica; o sexo não representa fator de risco para hipertensão, mostrando que a prevalência global entre homens e mulheres é bastante próxima. Monego et al relataram que hipertensão arterial é uma complicação frequente em casos de transplante e representa importante fator de risco para doença cardiovascular e menor sobrevida do enxerto tanto em adultos quanto em crianças. Malachias et al definiram que o controle da pressão arterial é essencial para manter a estabilidade funcional do enxerto e na profilaxia de complicações sistêmicas.

A obesidade é definida como excesso de gordura corporal e não somente excesso de peso<sup>1</sup>. Este distúrbio apresenta prevalência cada vez maior e em países desenvolvidos é a doença pediátrica mais frequente. Jardim et al concluíram que a obesidade contribui para probabilidades ainda maiores de hipertensão e a associação entre o índice de massa corporal (IMC) e a pressão arterial sistólica (PAS) foi relatada como fator contribuinte para elevação da pressão arterial anos após o transplante. Ribeiro et al referiram que muitos pacientes mesmo na ausência de excesso de peso tem uma prevalência maior chance de desenvolver hipertensão posteriormente ao transplante hepático. O excesso de gordura corporal pode associar-se com um conjunto de alterações metabólicas como dislipidemias, hipertensão arterial e hiperinsulinemia, as quais caracterizam a síndrome metabólica; associação entre obesidade e síndrome metabólica é maior se a adiposidade apresenta localização abdominal ou central. A circunferência da cintura é considerada indicador do tecido adiposo abdominal; pode ser avaliada de acordo com o estudo de Freedman et al, e em adolescentes torna-se necessário o emprego de pontos de corte específicos para o sexo e idade; entretanto, não existe padronização internacional de pontos de corte para classificação de adiposidade abdominal específicos ao grupo pediátrico. Nesse estudo a medida da circunferência abdominal não foi utilizada.

Segundo o Ministério da Saúde, um estudo realizado em 2021 mostrou que uma em cada 10 crianças brasileiras de até 5 anos está com sobrepeso, e a estimativa é que 6,4 milhões de crianças possui excesso de peso e 3,1 milhões já evoluíram para obesidade.

No estudo, houve pacientes com hipertrigliceridemia, inclusive na faixa etária pediátrica. Arquivos publicados na Sociedade Brasileira de Cardiologia relataram que a dislipidemia é um fator de risco cardiovascular relevante, uma vez que está relacionada ao desenvolvimento da aterosclerose. O colesterol total e elevação de triglicerídeos apresentam correlação com a doença arterial coronariana (DAC), O HDL-c com maior risco de morbimortalidade por DAC e os níveis de LDL-c com o risco de ocorrência de eventos cardiovasculares, com maior risco do desenvolvimento de eventos ateroscleróticos.

As complicações da hipertensão na infância podem ser agudas, relacionadas a emergências hipertensivas, ou crônicas, condição que pode ocasionar lesões na camada interna das artérias (endotélio), ruptura e doença obstrutiva das artérias coronárias e das artérias periféricas, responsáveis pelo infarto do miocárdio e do acidente vascular cerebral (AVC); hipertrofia do ventrículo esquerdo, insuficiência cardíaca, arritmias, dilatação da aorta e aneurismas também podem ocorrer. Ribeiro et al descreveram que hipertensão arterial é responsável por 40% das mortes por acidente vascular cerebral e 25% das mortes por doença coronariana, sendo que esta porcentagem aumenta proporcionalmente aos valores pressóricos.

Os achados eletrocardiográficos demonstraram que não houve correlação entre as alterações encontradas e a frequência de hipertensão arterial ou sobrepeso. Os achados ecocardiográficos demonstraram que pacientes portadores de cardiopatia evoluíram hipertensos, com sobrepeso ou com hipertrigliceridemia. Paiva e Castillo et al, publicaram ser o eletrocardiograma e o ecocardiograma são ferramentas importante para avaliar a lesão de órgão-alvo da hipertensão arterial, fornecendo uma melhor estimativa do risco cardiovascular e prognóstico dos pacientes. Embora não utilizado no estudo, o duplex scan permite avaliar o fluxo sanguíneo de artérias e contribuir para melhor análise cardiovascular,

De acordo com Gama et al, nas últimas décadas, os avanços no tratamento de pacientes submetidos a transplante hepático resultaram na maior exposição desses a fatores de risco cardiovasculares relacionados a terapêutica. O tacrolimus surgiu como uma alternativa imunossupressora, pois demonstrou menor taxa de rejeição aguda e crônica, melhor função renal em longo prazo pós-transplante e menores índices de hiperlipidemia e hipertensão arterial sistêmica. Fatores relacionados ao doador, terapia de imunossupressão, ganho de peso excessivo pós-transplante, juntamente com comorbidades associadas à hipertensão, obesidade e dislipidemia são cada vez mais reconhecidas por impactar significativamente a função do

enxerto e a morbidade desses pacientes. Segundo a Sociedade Brasileira de Cardiologia, a hipertensão arterial é considerada mundialmente um problema de saúde pública devido a elevada incidência, dificuldade de controle, atingir pessoas de todas as idades e condições sociais e, na maioria, agir de forma silenciosa.

Segundo a Sociedade Brasileira de Pediatria, todas as crianças maiores de 3 anos devem ter a pressão arterial medida pelo menos uma vez por ano. Nos menores de 3 anos, a pressão arterial medida necessita ser aferida em cada consulta médica em caso de história neonatal de prematuridade (<32 semanas), baixo peso ao nascer, cateterismo umbilical, internação em unidade de terapia intensiva, doenças cardíacas (cardiopatias congênitas corrigidas ou não), transplantes (medula óssea ou órgãos sólidos), neoplasias, uso de drogas hipertensoras (corticoides), doenças associadas como anemia falciforme, neurofibromatose, esclerose tuberosa, aumento da pressão intracraniana, doenças e/ou malformações renais. Nos maiores de 3 anos ou adolescentes que sejam obesos, diabéticos, usem medicamentos hipertensores, tenham doença renal, história de obstrução do arco aórtico ou coarctação da aorta, também devem ter a pressão arterial medida necessita ser aferida em cada consulta médica.

Malachias et al descreveram que hipertensão primária é mais comum entre crianças e adolescentes com sobrepeso ou obesos, histórico familiar de pressão alta, dieta alimentar com alto consumo de sal e calorias, sedentarismo, baixo peso ao nascer, prematuridade ou tamanho pequeno para a idade gestacional. A hipertensão secundária pode ter etiologia renal, vascular, endócrina, cardíaca, neurológica ou pulmonar, além de outras causas como distúrbios do sono, realização de transplantes, estresse e o consumo de cigarro, bebidas alcoólicas e drogas.

A primeira diretriz de avaliação da hipertensão arterial na infância foi publicada em 1977; após, houve quatro atualizações. No Brasil, em 2016, na diretriz brasileira de hipertensão, foi publicada uma parte referente a hipertensão arterial pediátrica, além do manual de orientação em hipertensão arterial na infância e adolescência publicado pela Sociedade Brasileira de Pediatria (SBP) em 2019.

Segundo o Ministério da Saúde, estima-se que 23 a 25% da população no Brasil têm hipertensão arterial e outra parcela desconhece a doença. A prevalência de hipertensos na população pediátrica varia de 3% a 15%; devido ao aumento de indivíduos com excesso de peso e obesidade, essa porcentagem tende a aumentar.

Em relação à associação entre sexo, idade e sobrepeso, o feminino apresentou maior propensão de possuir excesso de peso, maioria na faixa etária adulta. Damiani et al descreveram que o excesso de peso pós transplante pode estar relacionado a vários fatores, entre eles idade,

sexo, raça, história familiar, nível educacional, além da terapia imunossupressora. Ribeiro et al concluíram que o excesso de peso ou obesidade aumentam o risco de hipertensão arterial.

No estudo, associações significantes foram observadas entre o uso de anti-hipertensivo e as variáveis sexo e idade. Malta et al, demonstraram que entre pacientes transplantados, os hipertensos estavam correlacionados ao sexo feminino e a probabilidade de apresentar valores elevados de pressão arterial era cerca de sete vezes maior quando comparado ao masculino.

Em relação aos transplantados, o óbito com enxerto funcionante é a principal causa de perda tardia do enxerto. A causa básica de morte pós-transplante varia em diferentes populações. Nos Estados Unidos da América, as três principais causas de morte após o transplante são doenças cardiovasculares, malignidade e infecções e a mortalidade cardiovascular é maior em diabéticos pós-transplante. Nos países em desenvolvimento, as infecções parecem ser uma causa dominante de mortalidade pós-transplante.

Além dos fatores de risco tradicionais, como história prévia de doença cardíaca, diabetes e idade dos receptores, o tempo de diálise pré-transplante, os eventos de rejeição e a qualidade do órgão do doador podem desempenhar papéis adicionais na formação do curso pós-transplante. É importante ressaltar que fatores socioeconômicos e exposições ambientais complicam ainda mais e determinam o desfecho final.

Infecções constituem importantes fatores de risco para a mortalidade de receptores, que estão suscetíveis a grande variedade de patógenos, principalmente bacterianos, fúngicos e virais, como consequência da terapia imunossupressora. Algumas infecções, principalmente virais, podem contribuir para disfunção e/ou rejeição ao enxerto e para o desenvolvimento de doença sistêmica e de algumas neoplasias.

Com o aprimoramento da imunofarmacologia e do manejo clínico dos pacientes, observou-se, ao longo do tempo, redução da taxa de mortalidade após o transplante. Entretanto, as doenças cardiovasculares mantêm o status de principal causa de morte. A prevalência de fatores de risco cardiovascular é alta entre receptores de transplante; muitos apresentam doença cardiovascular prévia, diabetes mellitus, hipertensão arterial sistêmica ou dislipidemia no momento do transplante, o que confere a esses pacientes um risco anual de morte por doença cardiovascular de 3,5% a 5%.

Morbidade prematura e óbito de pacientes sobreviventes ao transplante ressoa como impacto negativo. Esforços devem ser feitos para minimizar estes problemas, considerados importantes fatores de risco cardiovascular.

Estima-se que no ano de 2022, através do censo do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatísticas (IBGE), a população de Sergipe registrou 2.209.558 habitantes, a maior taxa de

crescimento populacional (6,85%) entre os estados do nordeste. Em 2021, foram registrados 31.206 nascimentos em Sergipe; em 2020 foram 31.784; em 2019, houve 32.697 e no ano de 2003, registrados 36.884 nascimentos. No Brasil, no ano de 2020 houve 2.730.145 nascidos vivos.

A expectativa de vida em Sergipe é de 73,4 anos, abaixo da média nacional de 76,6 anos; para os homens sergipanos é de 69,2 anos e de 73,1 anos no país; para as mulheres sergipanas é de 77,7 anos, também abaixo da média nacional feminina que é de 80,1 anos.

A taxa de mortalidade infantil em Sergipe, em 2020 foi de 15,89 a cada 1.000 nascidos vivos, com 505 óbitos em menores de um ano de idade. Em 2019, foi de 17,28 e 565 óbitos em menores de um ano de idade; em 2006, essa taxa era de 21,21 e 786 óbitos em menores de um ano de idade. No país, a taxa de mortalidade infantil no ano de 2020 foi de 11,5 e no ano de 2019 foi de 11,9. Na colocação nacional, o estado de Sergipe tem a 13ª maior taxa de mortalidade infantil.

Segundo o IBGE, mortalidade infantil é um importante indicador de saúde e condições de vida de uma população. Com o cálculo da sua taxa, estima-se o risco de um nascido vivo morrer antes de chegar a um ano de vida. Compreende a soma dos óbitos ocorridos nos períodos neonatal precoce (0-6 dias de vida), neonatal tardio (7-27 dias) e pós-neonatal (28 dias e mais). A taxa de mortalidade infantil corresponde ao número de óbitos de menores de um ano de idade, por mil nascidos vivos, em determinado espaço geográfico, no ano considerado. É classificada em alta (50 ou mais), média (20-49) e baixa (menos de 20). Valores elevados refletem precárias condições de vida e saúde e baixo nível de desenvolvimento social e econômico. Taxas reduzidas também podem encobrir más condições de vida em segmentos sociais específicos.

Considerando os anos de 2000 e 2019, estima-se que ocorreram 90.116 e 38.619 óbitos infantis no Brasil, respectivamente. Segundo os dados, cerca de 35 mil óbitos infantis no Brasil foram notificados ao Sistema de Informação sobre Mortalidade (SIM) no ano de 2019, dos quais 80,3% foram investigados. No Estado de Sergipe, nos últimos 10 anos o coeficiente de mortalidade infantil (CMI) variou de 17,3 que foi seu valor mais alto no ano de 2019 a 14,3, em 2021, o valor mais baixo até o momento, atribuível também ao menor número de nascimentos neste ano devido ao receio de grande parte das mulheres de engravidar durante o período da pandemia.

Os óbitos neonatais são a principal causa da mortalidade infantil, com predomínio das mortes neonatais precoces e relacionadas a prematuridade. Malformações cardíacas na maioria das vezes são causas não-evitáveis de óbito. A hipertensão arterial sistêmica e a infecção

urinária durante a gestação estão diretamente relacionadas com a prematuridade, por levarem às cesáreas de urgência e são causas que podem ser evitadas ou controladas.

De acordo com Carneiro, em relação a população de indivíduos transplantados na infância, a sobrevida de pacientes transplantados de fígado no primeiro ano é de 80 a 90%. No ano de 2022 a mortalidade no Estado de São Paulo foi inferior a 15% dos transplantados; após 5 anos, estima-se que cerca de 70 a 75% estarão vivos e após dez anos, cerca de 65% estarão vivos.

Com a melhora progressiva nos resultados, e as intercorrências cirúrgicas, infecciosas e do tratamento da rejeição resolvidos, o desafio atual é minimizar os fatores de risco cardiovascular a que essa população de indivíduos transplantados de fígado na infância está mais susceptível. Alterações cardiovasculares podem ocorrer nos pacientes submetidos ao transplante hepático após o início do tratamento ou depois de vários anos, o que enfatiza a importância do seguimento cardiológico<sup>26</sup>. Resulta de efeitos diretos do tratamento na estrutura e função cardíaca, bem como na aceleração do desenvolvimento de doenças cardiovasculares em pacientes com fatores predisponentes<sup>25,26</sup>.

## **7 LIMITAÇÕES DO ESTUDO**

- O estudo ocorreu durante a pandemia do Covid-19 o que dificultou realizar exame presencial de todos os pacientes, que não compareceram por receio.
- Mesmo tendo sido feito contato telefônico através do whatsapp com os pacientes, alguns não responderam a mensagem.
- Por serem pacientes transplantados e devido a pandemia, muitos tiveram receio de comparecer para participar da pesquisa e serem submetidos ao exame de ecodopplercardiograma.
- Os dados para análise do eletrocardiograma foram retirados da revisão de prontuários, porém as anotações na maioria dos pacientes eram somente da conclusão.

## **8 CONCLUSÃO**

1. Hipertensão Arterial Sistêmica é frequente em 32% dos transplantados.
2. Obesidade não é frequente e sim sobrepeso.
3. Dislipidemia esteve presente em 28,5% dos adultos e em 11,1% das crianças.
4. Não houve relação entre alteração da função ventricular e o uso de imunossupressor.

## **9 PERSPECTIVAS FUTURAS**

A sobrevida nos pacientes submetidos a transplante hepático tem aumentado significativamente nas últimas décadas devido ao desenvolvimento de um maior número de agentes imunossupressores.

Os fatores de risco cardiovascular estudados permanecem uma preocupação com impacto no prognóstico deste universo crescente de pacientes. Avaliar outros parâmetros como circunferência abdominal, duplex scan de artérias, além de treinar equipe multiprofissional para aferir pressão arterial corretamente devem ser considerados.

A prevenção, o diagnóstico precoce e o tratamento das doenças cardiovasculares possibilitam as condições ideais para a melhor conduta terapêutica do paciente transplantado.

Estudos futuros são necessários para elucidar se estas complicações permanecem a longo prazo e podem interferir no funcionamento do enxerto.

## REFERÊNCIAS

1. Ardenghi J; Cereser, K.M.M. Tacrolimus na imunossupressão em transplantes hepáticos. Rev Bras Med. São Paulo, 2000
2. Brasil. Ministério da Saúde. Imunossupressão no Transplante Hepático em Pediatria Portaria SAS/MS nº 713 - 17/12/2010. 2010
3. Moreira, M. Estudo da Ação do Imunossupressor Tacrolimus na pancreatite aguda experimental induzida pela arginina. [Dissertação]. Mestrado em Clínica Cirúrgica do Setor de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Paraná, Universidade Federal do Paraná; 2008. 36f
4. Mies, S. Transplante de fígado. Rev. Assoc. Med. Bras., São Paulo, v. 44, n. 2, June 1998
5. Pacheco L. Transplante de fígado no Brasil. Rev. Col. Bras. Cir. 43 (04) • Jul-Aug 2016 • Disponível em <https://doi.org/10.1590/0100-69912016004014>
6. Montano, TCP. Efeitos colaterais do Tacrolimus em transplantado cardíaco e sua importância em odontologia. Rev. Assoc. Paul. Cir. Dent. São Paulo, v. 62, n. 2, Mar.-Abr.2008. Disponível em: <<http://bases.bireme.br/cgi-bin/wxislind.exe/iah/online/?IsisScript=iah/iah.xis&src=google&base=LILACS&lang=p &nextAction=lnk&exprSearch>>
7. Chaves, CRMM. Prevalência em crianças de fatores de risco para as doenças cardiovasculares. Cadernos de Saúde Pública, [S.L.], v. 23, n. 9, p. 2239-2245, set. 2007. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s0102-311x2007000900032>.
8. Ribeiro CDM, Schramm FR. Atenção médica, transplante de órgão e tecidos e políticas de focalização. Cad Saúde Pública [Internet]. 2006 set [citado 2019 dez 11];22(9):1945-53. Disponível em: <https://www.scielo.org/article/csp/2006.v22n9/1945-1953/>
9. Nogueira MA, Flexa JKM, Monteiro IR, Lima LS, Maciel DO, et al. Doação de órgãos e tecidos para transplante: contribuições teóricas. Rev Recien [Internet]. 2017 [citado 2019 dez 11];7(20):58-69. Disponível em: <https://www.recien.com.br/index.php/Recien/article/view/226> doi: 10.24276/rrecien2358-3088.2017.7.20.58-69
10. Galato D, Soares LSS, Brito ES, Magedanz L, França FA, Araújo WN. Transplantes de órgãos sólidos no Brasil: estudo descritivo sobre desigualdades na distribuição e acesso no território brasileiro, 2001-2017. Epidemiol. Serv. Saude, Brasília, 29(1)e2018512,2020.
11. Associação Brasileira de Transplante de Órgãos. RBT - Registro Brasileiro de Transplantes [internet]. São Paulo: Associação Brasileira de Transplante de Órgãos, 2023. Disponível em: <http://www.abto.org.br/abtov03/default.aspx?mn=457&c=900&s=0&friendly=registro-brasileiro-de-transplantes-estatistica-de-transplantes>

12. Associação Brasileira de Transplantes de Órgãos. Dimensionamento dos Transplantes no Brasil em cada estado. 2023. Disponível em: [www.abto.org.br/rbt](http://www.abto.org.br/rbt)
13. Gómez EJ, Jungmann S, Lima AS. Resource allocations and disparities in the Brazilian health care system: insights from organ transplantation services. *BMC Health Serv Res* [Internet]. 2018 Feb [cited 2019 Dec 11];18(1):90. Available from: Available from: <https://bmchealthservres.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12913-018-2851-1> doi: 10.1186/s12913-018-2851-1
14. Ministério da Saúde (BR). Doação de órgãos: transplantes, lista de espera e como ser doador [internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2018 [citado 2018 nov 01]. Disponível em: Disponível em: <http://portalms.saude.gov.br/saude-de-a-z/doacao-de-orgaos>
15. Portaria do MELD: Nº 1.160 de 29 de maio de 2006. ([www.anvisa.gov.br/legis](http://www.anvisa.gov.br/legis)) e PORTARIA Nº 2.049, DE 9 DE AGOSTO DE 2019.
16. Marinho A, Cardoso SS, de Almeida VV. Efetividade, produtividade e capacidade de realização de transplantes de órgãos nos estados brasileiros. *Cad Saúde Pública* [Internet]. 2011 ago [citado 2019 dez 11];27(8):1560-68. Disponível em: Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/csp/v27n8/11.pdf> doi: 10.1590/S0102-311X2011000800011
17. Tedesco-Silva H Jr, Felipe CR, Abbud-Filho M, Garcia V, Medina-Pestana JO. The emerging role of Brazil in clinical trial conduct for transplantation. *Am J Transplant* [Internet]. 2011 Jul [cited 2019 Dec 11];11(7):1368-75. Available from: Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1600-6143.2011.03564.x> doi: 10.1111/j.1600-6143.2011.03564.x
18. Vasconcelos QLAQ, Freire ILS, Araújo RO, Melo GSM, Costa IKF, Torres GV. Avaliação laboratorial de potenciais doadores de órgãos e tecidos para transplantes. *Rev Rene* [Internet]. 2014 mar-abr [citado 2019 dez 11];15(2):273-81. Disponível em: Disponível em: <https://www.redalyc.org/comocitar.oa?id=324031263012>
19. Barreto BS, Santana RJB, Nogueira EC, Fernandez BO, Brito FPG. Fatores relacionados à não doação de órgãos de potenciais doadores no estado de Sergipe, Brasil. *Rev Bras Pesq Saúde* [Internet]. 2016 jul-set [citado 2019 dez 11];18(3):40-48. Disponível em: Disponível em: <http://www.periodicos.ufes.br/?journal=rbps&page=article&op=view&path%5B%5D=15741> doi: 10.21722/rbps.v18i3.15741
20. Associação Brasileira de Transplante de Órgãos. RBT - registro brasileiro de transplantes. Dados numéricos da doação de órgãos e transplantes realizados por estado e instituição no período janeiro/junho - 2018 [internet]. São Paulo: Associação Brasileira de Transplante de Órgãos; 2018 [citado 2018 nov 01]. Disponível em: Disponível em: <http://www.abto.org.br/abtov03/Upload/file/RBT/2018/rbt2018-1-populacao.pdf>
21. Ministério da Saúde (BR). Departamento de Estatística do Sistema Único de Saúde (Datusus). Estatísticas [internet]. Brasília: Ministério da Saúde ; 2018 [citado 2019 dez 11]. Disponível em: <http://portalms.saude.gov.br/component/content/article/731-acoes->

e-programas/doacao-e-transplante-de-orgaos/40573-estatisticas

22. Gama Filho, O. et al. Imunossupressão com Tacrolimus favorece a regeneração hepática induzida por hepatectomia extensa em ratos. ABCD, Arq. Bras. Cir. Dig, São Paulo, v. 23, n. 2, June 2010
23. Silva, W. T. et al. Efeito renoprotetor dos flavonoides do vinho na nefrotoxicidade do imunossupressor Tacrolimus. Acta paul. enferm., São Paulo, v. 24, n. 3, 2011
24. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos. Portaria conjunta SAS/SCTIE/MS nº 5, de 22 de junho de 2017. Aprova o protocolo clínico e diretrizes terapêuticas - imunossupressão no transplante hepático em adultos [Internet]. Diário Oficial da União, Brasília (DF), 2017 jun 23 [citado 2019 dez 11]; Seção 1:44. Disponível em: [http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sas/2017/poc0005\\_23\\_06\\_2017.html](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sas/2017/poc0005_23_06_2017.html)
25. Monego ET, Jardim PCBV. Determinantes de Risco para Doenças Cardiovasculares em Escolares. Arquivos Brasileiros de Cardiologia - Volume 87, Nº 1, Julho 2006.
26. Malachias MVB, Souza WKS de, Plavnik FL, Rodrigues CIS, Brandão AA, Neves MFT. 7ª Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial. Arq Bras Cardiol. 2016.
27. Brandão AA. Hipertensão Arterial na Criança e no Adolescente. In: Brandão AA, Amodeo C, Nobre F, Fuchs FD (ed). Hipertensão. Elsevier, Rio de Janeiro, 2006, p. 405–23.
28. Campos Júnior D, Burns D. Tratado de Pediatria da Sociedade Brasileira de Pediatria. 4ª ed, Manole, Barueri, 2017.
29. The Fourth Report on the Diagnosis, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure in Children and Adolescents. National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents. Pediatrics 2004;114;555-576
30. Bresolin NL, Sylvestre LC, Kaufman A, Uhlmann A, Garcia CD, Andrade OVB, Lipinski RW. Hipertensão Arterial na Infância e Adolescência. Departamento Científico de Nefrologia. Sociedade Brasileira de Pediatria. Número 2, Abril de 2019.
31. Silva MAM, Rivera IR, Souza MGB, Carvalho ACC. Medida da pressão arterial em crianças e adolescentes: recomendações das diretrizes de hipertensão arterial e prática médica atual. Arq Bras Cardiol 2007; 88:491-5.
32. Lurbe E, Agabiti-Rosei E, Cruickshank JK, Dominiczak A, Erdine S, Hirth A, et al. 2016 European Society of Hypertension guidelines for the management of high blood pressure in children and adolescents. J Hypertens. 2016.
33. Chaturvedi S, Lipszyc DH, Licht C, Craig JC, Parekh P. Pharmacological interventions for hypertension in children. Evid Based Child Health. 2014.

34. Flynn JT, Kaelber DC, Baker-Smith CM, Blowey D, Carroll AE, Daniels SR, et al. Clinical Practice Guideline for Screening and Management of High Blood Pressure in Children and Adolescents. *Pediatrics*. 2017.
35. Malta DC, Gonçalves RPF, Machado IE, Freitas MIF, Azeredo C, Szwarcwald CL. Prevalência da hipertensão arterial segundo diferentes critérios diagnósticos, Pesquisa Nacional de Saúde. *Rev Bras epidemiol*. 2018;21:1-15.
36. Ribeiro RQC, Lotufo PA, Lamounier JA, Oliveira RG, Soares JF, Botter DA. Fatores adicionais de risco cardiovascular associados ao excesso de peso em crianças e adolescentes. O estudo do coração de Belo Horizonte. *Arq Bras Cardiol* 2006; 86: 408-18.
37. Silva, AJD, Silva JP, Belarmino, RN. Obesidade infantil. Simpósio, [S.l.], n. 9, fev. 2021. ISSN 2317-5974. Disponível em: <<http://revista.ugb.edu.br/ojs302/index.php/simposio/article/view/2216>>. Acesso em: 19 fev. 2023.
38. Jardim JB, de Souza IL. Obesidade infantil no Brasil: uma revisão integrativa. *J Manag Prim Health Care [Internet]*. 20º de agosto de 2017 [citado 19º de fevereiro de 2023];8(1):66-90. Disponível em: <https://jmphc.com.br/jmphc/article/view/275>
39. Lima RM. Obesidade: o mal do século. *Rev.Persp.Online*, 2013.Campos dos Goytacazes, 1(2):86-99.3.Sichieri R, Souza RAG. Epidemiologia da Obesidade. In:Kac G, Sichieri R, Gigante DPEpidemiologia nutricional. Rio de Janeiro: Ed. Fiocruz/Atheneu; 2007. 347-358.
40. Atualização da Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose – 2017. *Arq Bras Cardiol* 2017; 109(2Supl.1):1-76
41. Sociedade Brasileira de Cardiologia. I Diretriz de Prevenção da Aterosclerose na Infância e na Adolescência. *Arq Bras Cardiol*. [article online]. 2005; 85(suppl.6):3-36. Available from: <http://www.scielo.br/pdf/abc/v85s6>. Access on: July 10, 2014.
42. Damiani D, Kuba VM, Cominato L, Damiani D, Dichtchekian V, Menezes Filho HC. Síndrome metabólica em crianças e adolescentes: dúvidas na terminologia, mas não nos riscos cardiometabólicos. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2011;55/8.
43. Brasil - Ministério da Saúde (MS). Sistema de Informações de Mortalidade (SIM). DATASUS 2020. Disponível em <<https://datasus.saude.gov.br>
44. Ke C, Zhu X, Zhang Y et al. Metabolomic characterization of hypertension and dyslipidemia. *Metabolomics*. 2018;14:117.
45. Santos RD. III Diretriz Brasileira sobre Dislipidemias e Diretriz sobre Prevenção de Aterosclerose do Departamento de Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia. *Arq Bras Cardiol*. 2001;77(Suppl 3):1-48

46. Higgins, V, Adeli, K. Pediatric decision limits for lipid parameters in the Brazilian population. *Jornal de Pediatria*, [S.L.], v. 95, n. 2, p. 124- 127, mar. 2019. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jped.2018.05.002>.
47. Faludi AA, Izar MC, Saraiva JF, et al. Atualização da diretriz brasileira de dislipidemias e prevenção da aterosclerose. *Arq Bras Cardiol*. 2017;109:1-76.
48. Giuliano ICB, Coutinho MSSA, Freitas SFT, PIRES, MMS, Zunino JN, Ribeiro RQC. Lípides séricos em crianças e adolescentes de Florianópolis, SC: estudo floripa saudável 2040. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, [S.L.], v. 85, n. 2, p. 1-6, ago. 2005. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s0066-782x2005001500003>.
49. Weisser B, Predel H, Gillessen A, et al. Single Pill Regimen Leads to Better Adherence and Clinical Outcome in Daily Practice in Patients Suffering from Hypertension and/or Dyslipidemia: Results of a Meta-Analysis. *High Blood Press Cardiovasc Prev*. 2020;27:157-64.
50. Paiva et al. Avaliação de como eu faço a avaliação ecocardiográfica da cardiotoxicidade na terapia do câncer. *Arq Bras Cardiol: Imagem cardiovasc*. 2020;33(1):e000E6.
51. Haddy N, Diallo S, El-Fayech C, Schwartz B, Pein F, Hawkins M, Veres C, Oberlin O, Guibout C, Pacquement H, Munzer M. Cardiac diseases following childhood cancer treatment: cohort study. *Circulation* 2016; 133: 31–38.
52. Medeiros AK, Mário Wiehe M. Cardiotoxicidade induzida por quimioterapia. *Acta Medica* vol. 39, n. 2 (2018).
53. Kalil Filho R, Hajjar LA, Bacal F, Hoff P, Diz Mdel P, Galas FRB, et al; Sociedade Brasileira de Cardiologia. I Diretriz Brasileira de CardioOncologia da Sociedade Brasileira de Cardiologia. *Arq Bras Cardiol*. 2011; 96(2 supl.1):1-52
54. Salgado AA, Coelho Filho CD, Reis CASS. O Papel do Ecocardiograma na Quimioterapia The Role of Echocardiography in Chemotherapy. *Arq Bras Cardiol:imagem cardiovasc*. 2014;27(1):18-23.
55. Sawaya H, Sebag IA, Plana JC, Januzzi JL, Ky B, Cohen V, et al. Early detection and prediction of cardiotoxicity in chemotherapy-treated patients. *Am J Cardiol*. 2011; 107(9):1375–80.
56. Hajjar et al. Diretriz Brasileira de CardioOncologia-2020. *Arq Bras Cardiol*. 2020; [online].ahead print, PP.0-0
57. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, Falk V, González-Juanatey JR, Harjola VP, Jankowska EA, Jessup M, Linde C, Parissis JT, Nihoyannopoulos P, Pieske B, Riley JP, Rosano GMC, Ruilope LM, Ruschitzka F, Rutten FH, Van der Meer P, ESC Scientific Document Group. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of

- Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2016; 37: 2129–2200.
58. Cheung YF, Hong WJ, Chan GCF, Wong SJ, Ha SY (2010) Left ventricular myocardial deformation and mechanical synchrony in children with normal ventricular shortening fraction after anthracycline therapy. *Heart* 96:1137–1141
  59. Park JH, Kim YH, Hyun MC, Kim HS. Cardiac functional evaluation using vector velocity imaging after chemotherapy including anthracyclines in children with cancer. *Korean Circ J.* 2009;39(9):352-8.
  60. Liu J, Banchs J, Mousavi N, Plana JC, Scherrer-Crosbie M, Thavendiranatan P, et al. Contemporary Role of Echocardiography for Clinical Decision Making in Patients During and After Cancer Therapy. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2018;11(8):1122-31.
  61. Stanton T, Leano R, Marwick TH. Prediction of All-Cause Mortality From Global Longitudinal Speckle *Strain*. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2009;2(3):356-64.
  62. Piveta RB, Fische CH. Métodos diagnósticos em cardio-oncologia. *Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo* 2017;27(4):307-12.
  63. Michel L, Mincu RI, Mrotzek SM, Korste S, Neudorf U, Rassaf T and Totzeck M. Cardiac biomarkers for the detection of cardiotoxicity in childhood cancer—a meta-analysis. *ESC Heart Failure* (2020) DOI: 10.1002/ehf2.12589.
  64. Lai WW, Geva T, Shirali GS, Frommelt PC, Humes RA, Brook MM, Pignatelli RH, Rychik J. Guidelines and standards for performance of a pediatric echocardiogram: a report from the Task Force of the Pediatric Council of the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2006; 19: 1413–1430.
  65. Castillo JMD, Albuquerque ES, Silveira CMS, Lamprea DP, Sena ADM. Avaliação da Função Diastólica Utilizando Ecocardiografia Doppler e *Strain* Bidimensional. *Arq Bras Cardiol: Imagem cardiovasc.* 2017;30(2):46-53.
  66. Ekstein S, Nir A, Rein AJ, Perles Z, BarOz B, Salpeter L, Algur N, Weintraub M. N-terminal-proB-type natriuretic peptide as a marker for acute anthracycline cardiotoxicity in children. *J Pediatr Hematol Oncol* 2007; 29: 440–444.
  67. Nir A, Lindinger A, Rauh M, Bar-Oz B, Laer S, Schwachtgen L, Koch A, Falkenberg J, Mir TS. NT-pro-B-type natriuretic peptide in infants and children: reference values based on combined data from four studies. *Pediatr Cardiol* 2009; 30: 3–8.
  68. Gripp EA, Oliveira GE, Feijó LA, Garcia MI, Xavier SS, Sousa AS. Acurácia do *Strain* Longitudinal Global na Predição de Cardiotoxicidade em uma Coorte de Pacientes com Câncer de Mama em Tratamento com Antracíclicos e/ou Trastuzumab. *Arq Bras Cardiol.* 2018; 110(2):140-150.
  69. Zamorano JL, Lancellotti P, Rodriguez Muñoz D, Aboyans V, Asteggiano R, Galderisi M, Habib G, Lenihan DJ, Lip GY, Lyon AR, Lopez Fernandez T. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of

- the ESC Committee for Practice Guidelines: The Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2016; 37: 2768–2801.
70. Michel L, Rassaf T. Cardio-oncology: need for novel structures. *Eur J Med Res* 2019; 24: 1.
71. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Estimativas baseadas no Censo Demográfico, na Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios (PNAD) e em estudos especiais, 2022. Disponível em <https://www.ibge.gov.br/estatisticas/sociais/populacao/9103-estimativas-de-populacao.html>
72. Ministério da Saúde. Boletim Epidemiológico. Secretaria de Vigilância em Saúde. Volume 52. Nº 37. Out. 2021
73. Sociedade Brasileira de Pediatria. Manual de orientação. Hipertensão arterial na infância e adolescência. 2019 [s.l.: s.n., s.d.]. Disponível em: <[https://www.sbp.com.br/fileadmin/user\\_upload/21635c-MO\\_-\\_Hipertensao\\_Arterial\\_Infanc\\_e\\_Adolesc.pdf](https://www.sbp.com.br/fileadmin/user_upload/21635c-MO_-_Hipertensao_Arterial_Infanc_e_Adolesc.pdf)>.
74. Carneiro L. Qual a expectativa de vida pós-transplante de fígado? 2023. Disponível em <https://www.profluizcarneiro.com.br>
75. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Cidades@. Sergipe. Pesquisa. Taxa de mortalidade infantil. 2020. Disponível em <https://www.cidades.ibge.gov.br/brasil/se/pesquisa>

## ARTIGO

### **Avaliação do Comprometimento Cardiovascular de Pacientes Pediátricos Submetidos ao Transplante Hepático**

Evaluation of Cardiovascular Compromise of Pediatric Patients Undergoing Liver Transplantation

Michelle Loyola Ferreira, Geodete Santos Batista, Daniela Gois Meneses, José Augusto Soares Barreto-Filho

Universidade Federal de Sergipe, Aracaju, SE – Brasil

**Fundamento:** O uso de drogas imunossupressoras em indivíduos transplantados busca evitar a rejeição ao órgão transplantado, preservar a função do mesmo e aumentar a sobrevida do paciente; entretanto, eventos adversos podem causar repercussão potencialmente negativa no aparelho cardiovascular a longo prazo. **Objetivos** Avaliar risco cardiovascular em indivíduos submetidos ao transplante hepático. **Métodos:** estudo transversal baseado na análise de 25 prontuários de pacientes que foram submetidos ao transplante hepático na infância no período de 2003 a 2020 e estão em acompanhamento ambulatorial no Hospital Universitário da Universidade Federal de Sergipe. Foram avaliados no ano de 2022: sexo, idade, índice de massa corpórea (IMC), pressão arterial, dislipidemia, drogas imunossupressoras, eletrocardiograma e ecodopplercardiograma. **Resultados:** Sexo feminino (56%); idade média ao transplante hepático  $1,96 \pm 3,92$  anos; IMC ( $18,56 \pm 3,64 \text{Kg/m}^2$ ); pressão arterial sistólica PAS ( $104,32 \pm 13,84$  mmHg); pressão arterial diastólica PAD ( $68,37 \pm 9,37$  mmHg); colesterol total ( $140,3 \pm 25,61$  mg/dl); HDL-c ( $46,4 \pm 18,25$  mg/dl); LDL-c ( $72,30 \pm 27,01$  mg/dl); triglicérides ( $103,6 \pm 47,69$  mmol/l); uso de tacrolimus (84%); alterações eletrocardiográficas (28%); alterações ecocardiográficas (16%). A prevalência de pacientes transplantados que evoluíram com hipertensão arterial sistêmica foi de 32%. **Conclusão:** Pacientes após transplante hepático apresentam maior frequência dos fatores de risco cardiovascular, ressaltando-se hipertensão arterial sistêmica, sobrepeso e dislipidemia. **Palavras-chave:** pediatria, transplante hepático, risco cardiovascular.

---

**Background:** The use of immunosuppressive drugs in transplanted individuals seeks to avoid rejection of the transplanted organ, preserve its function and increase patient survival; however, adverse events can cause potentially negative repercussions on the cardiovascular system in the

long term. **Objective:** To evaluate cardiovascular risk in individuals undergoing liver transplantation in childhood. **Methods:** cross-sectional study based on the analysis of 25 medical records of patients who underwent liver transplantation in childhood from 2003 to 2020 and are under outpatient follow-up at the University Hospital of the Federal University of Sergipe. The following were evaluated in 2022: gender, age, body mass index (BMI), blood pressure, dyslipidemia, immunosuppressive drugs, electrocardiogram and Doppler echocardiography. **Results:** Female gender (56%); mean age at liver transplantation  $1.96 \pm 3.92$  years; BMI ( $18.56 \pm 3.64$  Kg/m<sup>2</sup>); systolic blood pressure SBP ( $104.32 \pm 13.84$  mmHg); DBP diastolic blood pressure ( $68.37 \pm 9.37$  mmHg); total cholesterol ( $140.3 \pm 25.61$  mg/dl); HDL-c ( $46.4 \pm 18.25$  mg/dl); LDL-c ( $72.30 \pm 27.01$  mg/dl); triglycerides ( $103.6 \pm 47.69$  mmol/l); use of tacrolimus (84%); electrocardiographic changes (28%); echocardiographic alterations (16%). The prevalence of transplant patients who developed systemic arterial hypertension was 32%. **Conclusion:** Patients after liver transplantation have a higher frequency of cardiovascular risk factors, especially systemic arterial hypertension, overweight and dyslipidemia. **Keywords:** pediatrics, liver transplantation, cardiovascular risk.

---

Correspondência do autor: Michelle Loyola Ferreira

Rua Cláudio Batista s/n, Bairro Sanatório, CEP: 4906011, Hospital Universitário Professor João Cardoso Nascimento Junior, Aracaju, SE-Brasil

E-mail: [michelle.ferreira@ebserh.gov.br](mailto:michelle.ferreira@ebserh.gov.br)

Instituição: Universidade Federal de Sergipe

Short title: Cardiovascular risk of liver transplant patients

## **Introdução**

Trata-se de um estudo sobre a avaliação dos fatores de riscos cardiovascular de pacientes submetidos ao transplante hepático na infância.

Existem dois princípios básicos em relação ao transplante; o primeiro, de causa social, diz que sem doador não há transplante; o segundo é estritamente médico e enfatiza que o transplante não inicia nem termina na cirurgia<sup>1</sup>.

A atresia das vias biliares extra-hepáticas é a principal indicação de transplante hepático em crianças e corresponde a 76% das indicações abaixo dos dois anos de idade e de 50% de uma maneira geral<sup>1,2</sup>. Doenças metabólicas correspondem a 20 a 25% das causas e, menos frequente, insuficiência hepática fulminante e outras formas de colestase intra-hepática<sup>1</sup>.

No ano de 1963, ocorreu a primeira tentativa de transplante hepático em uma criança de três anos de idade que apresentava atresia de vias biliares, nos Estados Unidos, em Denver, Colorado, por Thomas Starzl; entretanto, ocorreu o óbito do paciente no intra-operatório<sup>1,2</sup>. A segunda e a terceira tentativas foram realizadas por Starzl no mesmo ano, mas os pacientes vieram a óbito dias depois<sup>2</sup>.

O maior desafio após o transplante é a rejeição ao órgão transplantado<sup>2,3</sup>. Com a finalidade de diminuir os fenômenos de rejeição, ocorreram grandes avanços na terapêutica da imunossupressão, uma vez que o paciente transplantado utilizará medicamentos durante toda a vida<sup>1,2</sup>.

O uso de potentes drogas imunossupressoras reduz o risco de rejeição aguda e aumenta a expectativa de vida<sup>1,5</sup>. Entretanto, efeitos colaterais podem surgir com o uso desses medicamentos, como aumento do peso, hipertensão arterial, dislipidemia e diabetes<sup>1,5</sup>.

Esse estudo tem por finalidade avaliar se os pacientes submetidos ao transplante hepático na infância, e que no ano de 2022 continuam em seguimento clínico ambulatorial no Hospital Universitário de Aracaju da Universidade Federal de Sergipe, evoluíram com fatores de risco cardiovascular após o início do tratamento medicamentoso.

## **Métodos**

### **População estudada**

A pesquisa foi realizada no Hospital Universitário da Universidade Federal de Sergipe (HU-UFS), vinculado a Instituição Proponente Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares – EBSEH, CNPJ 15.126.437/0010-34), no período de setembro a dezembro de 2022, após ser

aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) desta referida instituição. Estudo transversal baseado na análise de 25 prontuários de pacientes que foram submetidos ao transplante hepático na infância no período de 2003 a 2022 e continuam em acompanhamento ambulatorial no Hospital Universitário de Aracaju da Universidade Federal de Sergipe no ano de 2022.

Como critérios de inclusão adotaram-se: paciente ter sido submetido ao transplante hepático na faixa etária pediátrica, mesmo se idade adulta no período da pesquisa. Já como critérios de exclusão adotaram-se: 1) pacientes em investigação diagnóstica; 2) óbito; 3) perda de seguimento.

Dos pacientes transplantados de fígado na infância (n = 28), dois perderam seguimento e ocorreu um óbito; amostra selecionada (n= 25). No ano de 2022, dezoito pacientes estão em seguimento no setor de hepatologia pediátrica e sete no setor de hepatologia adulto do Hospital Universitário de Aracaju da UFS.

## **Mensuração das variáveis**

### **Perfil epidemiológico**

O banco de dados foi preenchido com informações que continham: identificação do paciente por número, gênero, cor da pele, naturalidade e procedência, consaguinidade, história familiar de cardiopatia e/ou hepatopatia; história familiar de hipertensão arterial sistêmica, dislipidemia, diabetes e/ou obesidade.

### **Perfil clínico**

Foram coletados dados relacionados ao diagnóstico, más formações anatômicas e/ou outras patologias associadas; idade ao transplante hepático; cidade do transplante hepático; tipo de doador; relação de parentesco; medicamento pós-transplante hepático; uso de anti-hipertensivo; outros medicamentos; rejeição. Dados clínicos e antropométricos no ano de 2022: pressão arterial sistêmica, peso, estatura, IMC e exames laboratoriais. Para registro dos dados eletrocardiográficos, o banco de dados foi preenchido com informações dos prontuários analisados. Quanto aos dados ecocardiográficos, os pacientes que compareceram para realizar ecocardiograma (aparelho Affiniti 70, sistema de ultrassom, da Philips) no período da pesquisa, o contato foi realizado através de mensagem no telefone WhatsApp e registrou-se dados de identificação mediante questionário (Apêndice E); os pacientes em que o contato telefônico não foi possível, o banco de dados foi preenchido com informações dos prontuários analisados.

## Resultados

### Perfil epidemiológico

Sexo masculino (44%) e feminino (56%). Quanto a naturalidade, Estado de Sergipe (96%) e Estado de Alagoas (4%); a maioria (68%) da capital. Quanto a procedência, foram listados 17 municípios, sendo 16 (96%) de Sergipe (capital 28%) e um (4%) de Alagoas. Predominou a cor da pele parda (96%). Consanguinidade entre genitores (4%). Antecedente familiar: hepatopatia (12%), cardiopatia (4%), hipertensão arterial sistêmica (12%), dislipidemia (4%) e diabetes (8%). Não houve paciente com antecedente familiar de obesidade.

### Perfil clínico

Atresia de vias biliares foi o diagnóstico mais comum (84%), seguido de cirrose idiopática (4%), doença ductopênica não sindrômica (4%), hepatopatia por Budd Chiari (4%) e síndrome de Alagille (4%). Más formações anatômicas cardíaca ocorreram em (12%); outras patologias associadas estiveram presentes em (60%); linfoma foi a mais prevalente (16%), seguida de hepatite autoimune (8%), nefropatia (8%), neuropatia (8%), doença de Wilson (4%) e outras hepatopatias (16%).

A idade média, em anos, ao transplante hepático foi de  $1,96 \pm 3,86$  [IC 95% (0,36 a 3,56)], sendo a mínima de 0 anos e máxima de 11 anos de idade. Idade durante o transplante hepático: 16 (64%) pacientes abaixo de um ano, quatro (16%) com um ano, um (4%) com três anos, dois (8%) com 10 anos e dois (8%) com 11 anos.

Em relação ao ano, o n de indivíduos transplantados foi: 2003 (n=2); 2004 (n=1); 2006 (n=1); 2008 (n=2); 2009 (n=4); 2010 (n=1); 2013 (n=2); 2014 (n=1); 2016 (n=1); 2017 (n=1); 2018 (n=4); 2020 (n=4); 2021 (n=1).

Sobre o parentesco, a genitora foi doadora em 19 (76%) casos, o genitor em quatro (16%) casos, parente em um (4%) e um (4%) doador não tinha relação de parentesco com o receptor.

O perfil clínico e epidemiológico dos pacientes submetidos ao transplante hepático na infância no período de 2003 a 2022 estão descritos na Tabela 1.

Tacrolimus foi o medicamento mais utilizado (84%), seguido de sirolimus (8%), ciclosporina (4%) e associação ciclosporina e azatioprina (4%). Medicamentos pós-transplante associados: micofenolato de sódio (48%); ursacol (4%); micofenolato de sódio e ursacol (4%); micofenolato de mofetila (4%) e dez (40%) não necessitaram associar medicamentos.

Tabela 1. Pacientes submetidos ao transplante hepático: perfil epidemiológico e clínico

<b>Variáveis</b>	<b>Transplantados (n=25)</b>
<b>Sexo, n (%)</b>	
Feminino	14 (56%)
Masculino	11 (44%)
<b>Cor da pele, n (%)</b>	
Parda	24 (96%)
Preta	1 (4%)
<b>Idade</b>	
Anos	1,96 ± 3,86
<b>Cidade do transplante, n (%)</b>	
	São Paulo (100%)
<b>Tipo de doador, n (%)</b>	
Vivo	24 (96%)
Cadáver	1 (4%)
<b>Parentesco com doador, n (%)</b>	
Sim	24 (96%)
Não	1 (4%)
<b>Consanguinidade entre genitores, n (%)</b>	
	1 (4%)
<b>Antecedentes Familiares, n (%)</b>	
Hepatopatia	3 (12%)
Cardiopatia	1 (4%)
HAS	3 (12%)
Dislipidemia	1 (4%)
Obesidade	0
Diabetes	2 (8%)

Necessitou de anti-hipertensivo oito (32%) dos pacientes; desses, anlodipino foi o anti-hipertensivo mais utilizado (87,5%) seguido de losartana (12,5%). A prednisolona foi o corticoide de maior uso. De todos os pacientes transplantados, seis (24%) continuam em uso de anti-hipertensivo no ano de 2022.

Rejeição ao transplante hepático ocorreu em nove (36%) dos pacientes. O tratamento utilizado foi a pulsoterapia em oito (32%) pacientes e um (4%) necessitou de novo transplante hepático, sendo o doador vivo não aparentado.

## Dados no ano de 2022

### Dados Antropométrico, cardiovascular e bioquímico-laboratoriais

Estão descritos na Tabela 2 e correspondem ao ano de 2022. Os pacientes apresentaram idade média em anos de  $10,16 \pm 8,10$  [IC 95% (6,82 a 13,50)], sendo a mínima dois anos e a máxima 27 anos e sete (28%) dos pacientes estavam na faixa etária adulta.

Quatro (16%) pacientes apresentaram hipertrigliceridemia, sendo um na faixa etária pediátrica (idade 4 anos).

A frequência de hipertensão arterial sistêmica na amostra estudada foi de 32% após o transplante. Índice de massa corporal, IMC ( $\text{Kg}/\text{m}^2$ ) mínimo 14,4 (idade 4 anos) e máximo 27,7 (idade 10 anos) e dois adultos com sobrepeso.

Tabela 2. Pacientes submetidos ao transplante hepático: dados antropométricos e fatores de risco cardiovascular em 2022

Variáveis	Transplantados (n=25)
Idade (anos)	$10,16 \pm 8,10$
Peso (kg)	$33,92 \pm 20,52$
Estatura (m)	$1,28 \pm 0,30$
Índice de massa corporal, IMC ( $\text{Kg}/\text{m}^2$ )	$18,56 \pm 3,64$
Frequência Cardíaca (bpm)	$92,08 \pm 15,59$
Saturação de $\text{O}_2$ (%)	$98,84 \pm 0,62$
Pressão arterial sistólica (mmHg)	$104,32 \pm 13,84$
Pressão arterial diastólica (mmHg)	$68,37 \pm 9,37$
Colesterol Total (mg/dl)	$140,3 \pm 25,61$
HDL-c (mg/dl)	$46,4 \pm 18,25$
LDL-c (mg/dl)	$72,3 \pm 27,01$
Triglicérides (mg/dl)	$103,6 \pm 47,69$
Glicemia (mg/dl)	$86,00 \pm 9,43$

A referência para os dados bioquímico-laboratoriais, classificou-se de acordo com a faixa etária:

- Crianças e adolescentes:

Lípides	Com jejum (mg/dl)	Sem jejum (mg/dl)
Colesterol total	< 170	< 170
HDL-c	> 45	> 45
LDL-c	< 110	< 110
Não HDL-c	<120	<120
Triglicérides (0-9 anos)	< 75	<85
Triglicérides (10-19 anos)	< 90	<100

Fonte: atualização da Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose - 2017

- Adultos:

Lípides	Com jejum (mg/dl)	Sem jejum (mg/dl)	Categoria referencial
Colesterol total	< 190	< 190	Desejável
HDL-c	> 40	> 40	Desejável
Triglicérides	< 150	< 175	Desejável
			Categoria de risco
LDL-c	< 130	< 130	Baixo
	< 100	< 100	Intermediário
	< 70	< 70	Alto
	< 50	< 50	Muito alto
Não HDL-c	< 160	< 160	Baixo
	< 130	< 130	Intermediário
	< 100	< 100	Alto
	< 80	< 80	Muito alto

- Glicemia < 100 mg/dl como desejável/normal
- Glicemia ≥ 100 mg/dl como elevada.

Fonte: atualização da Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose - 2017

### Dados eletrocardiográficos

Eletrocardiograma foi descrito em 16 (64%) pr. Achadoontuários: ritmo sinusal 15 (93,75%); ritmo atrial ectópico um (6,25%); desvio do eixo elétrico para direita um (6,25%); dextrocardia um (6,25%); distúrbio da condução do ramo direito três (18,75%); frequência cardíaca (bpm) média  $87,18 \pm 17,62$  [IC 95% (37,25 a 74,35)]; intervalo PR sem alterações.

Holter de 24 horas foi descrito em três (12%) prontuários, com dois resultados alterados: um, ritmo sinusal alternado com ritmo atrial ectópico e extrassístoles supraventriculares; outro, taquicardia sinusal.

### **Dados ecocardiográficos**

Dos 25 pacientes transplantados, o ecodopplercardiograma foi realizado no ano de 2022 em 16 (64%); desses, quatro (16%) apresentaram alterações anatômicas e funcionais: um (4%) comunicação interatrial e estenose da artéria pulmonar direita; (portador de Síndrome de Alagille); um (4%) forame oval pérvio (portador de Atresia de vias biliares); um (4%) insuficiência tricúspide discreta (portador de Atresia de vias biliares); um (4%) situs inversus (portador de Atresia de vias biliares). A análise demonstrou que não houve alteração na fração de ejeção do ventrículo esquerdo e da função ventricular esquerda nos pacientes analisados e o *strain* foi compatível com a normalidade.

### **Análise estatística**

A comparação feita pelo teste qui-quadrado e teste exato de Fisher demonstrou que a variável hipertensão arterial sistêmica apresentou valor estatisticamente significativo ( $p < 0,01$ ).

À análise comparativa entre os dados clínicos e antropométricos pela correlação de Pearson, observou-se que os pacientes que eram mais hipertensos estavam em uso de Tacrolimus e não houve casos de obesidade, apenas sobrepeso. Somente seis pacientes não apresentaram complicações na evolução pós-operatória.

### **Discussão**

A estimativa do risco de doença cardiovascular em indivíduos transplantados é importante para a prevenção de agravos<sup>7</sup>. Os fatores de risco cardiovascular incluem: sexo, idade, pressão arterial sistólica e diastólica, diabetes mellitus, colesterol total, LDL-c, triglicérides, IMC (sobrepeso e obesidade)<sup>7,8</sup>. No estudo foi realizada a análise da simultaneidade dos fatores de risco cardiovascular: sobrepeso, pressão arterial elevada e dislipidemia.

Em relação à associação entre sexo, idade e sobrepeso, o feminino apresentou maior propensão de possuir excesso de peso, maioria na faixa etária adulta. O excesso de peso pós transplante pode estar relacionado a vários fatores, entre eles idade, sexo, raça, história familiar, nível educacional, além da terapia imunossupressora<sup>9,10</sup>. No estudo houve correlação entre o sexo e a idade. O excesso de peso ou obesidade aumentam o risco de hipertensão arterial<sup>11,12</sup>.

Associações significantes foram observadas entre o uso de anti-hipertensivo e as variáveis sexo e idade. Entre os pacientes transplantados, os hipertensos estavam correlacionados aos pacientes do sexo feminino e a probabilidade de apresentar valores elevados de pressão arterial foi cerca de sete vezes maior quando comparado ao masculino<sup>13</sup>.

No que se refere à idade, observou-se uma tendência na prevalência de pressão arterial elevada na faixa etária pediátrica quando comparada aos adultos transplantados; a presença de níveis elevados de pressão arterial foi cerca de três vezes maior para os menores de 18 anos. O aumento da idade aumenta a incidência de doenças crônicas, e, dentre elas, a mais prevalente é a hipertensão arterial sistêmica, e atinge mais mulheres e negros<sup>13</sup>. O sexo não representa fator de risco para hipertensão, mostrando que a prevalência global entre homens e mulheres é bastante próxima<sup>9</sup>.

Hipertensão arterial é uma complicação frequente em casos de transplante e representa importante fator de risco para doença cardiovascular e menor sobrevida do enxerto tanto em adultos quanto em crianças<sup>6,9</sup>. O controle da pressão arterial é essencial para manter a estabilidade funcional do enxerto e na profilaxia de complicações sistêmicas<sup>7</sup>.

Muitos pacientes mesmo na ausência de excesso de peso tem uma prevalência maior de desenvolver hipertensão posteriormente ao transplante hepático<sup>8,11</sup>. A obesidade contribui para probabilidades ainda maiores de hipertensão e a associação entre o índice de massa corporal (IMC) e a pressão arterial sistólica (PAS) foi relatada como fator contribuinte para elevação da pressão arterial anos após o transplante<sup>14</sup>. O excesso de gordura corporal pode associar-se com um conjunto de alterações metabólicas como dislipidemias, hipertensão arterial e hiperinsulinemia, as quais caracterizam a síndrome metabólica; associação entre obesidade e síndrome metabólica é maior se a adiposidade apresenta localização abdominal ou central. A circunferência da cintura é considerada indicador do tecido adiposo abdominal; pode ser avaliada de acordo com o estudo de Freedman et al, e em adolescentes torna-se necessário o emprego de pontos de corte específicos para o sexo e idade; entretanto, não existe padronização internacional de pontos de corte para classificação de adiposidade abdominal específicos ao grupo pediátrico. Nesse estudo a medida da circunferência abdominal não foi utilizada. Um estudo realizado em 2021 mostrou que uma em cada 10 crianças brasileiras de até 5 anos está com sobrepeso, e a estimativa é que 6,4 milhões de crianças possui excesso de peso e 3,1 milhões já evoluíram para obesidade<sup>15</sup>.

No estudo, houve pacientes com hipertrigliceridemia, inclusive na faixa etária pediátrica. Dislipidemia é um fator de risco cardiovascular relevante, uma vez que está relacionada ao desenvolvimento da aterosclerose. O colesterol total e elevação de triglicerídeos apresentam correlação com a doença arterial coronariana (DAC), O HDL-c com maior risco de morbimortalidade por DAC e os níveis de LDL-c com o risco de ocorrência de eventos cardiovasculares, com maior risco do desenvolvimento de eventos ateroscleróticos<sup>16,17,18,19</sup>.

As complicações da hipertensão na infância podem ser agudas, relacionadas a emergências hipertensivas, ou crônicas, condição que pode ocasionar lesões na camada interna das artérias (endotélio), ruptura e doença obstrutiva das artérias coronárias e das artérias periféricas, responsáveis pelo infarto do miocárdio e do acidente vascular cerebral (AVC); hipertrofia do ventrículo esquerdo, insuficiência cardíaca, arritmias, dilatação da aorta e aneurismas também podem ocorrer<sup>18,19,20,21</sup>. A hipertensão arterial é responsável por 40% das mortes por acidente vascular cerebral e 25% das mortes por doença coronariana, sendo que esta porcentagem aumenta proporcionalmente aos valores pressóricos<sup>17,19,20,22</sup>.

Os achados eletrocardiográficos demonstraram que não houve correlação entre as alterações encontradas e a frequência de hipertensão arterial ou sobrepeso. Os achados ecocardiográficos demonstraram que pacientes portadores de cardiopatia evoluíram hipertensos, com sobrepeso ou com hipertrigliceridemia. O eletrocardiograma e o ecocardiograma são ferramentas importante para avaliar a lesão de órgão-alvo da hipertensão arterial, fornecendo uma melhor estimativa do risco cardiovascular e prognóstico dos pacientes<sup>23</sup>.

Nas últimas décadas, os avanços no tratamento de pacientes submetidos a transplante hepático resultaram na maior exposição desses a fatores de risco cardiovasculares relacionados a terapêutica<sup>24,25,26,27</sup>. O tacrolimus surgiu como uma alternativa imunossupressora, pois demonstrou menor taxa de rejeição aguda e crônica, melhor função renal em longo prazo pós-transplante e menores índices de hiperlipidemia e hipertensão arterial sistêmica<sup>3</sup>. Fatores relacionados ao doador, terapia de imunossupressão, ganho de peso excessivo pós-transplante, juntamente com comorbidades associadas à hipertensão, obesidade e dislipidemia são cada vez mais reconhecidas por impactar significativamente a função do enxerto e a morbidade desses pacientes<sup>29,30</sup>. A prevenção, o diagnóstico precoce e o tratamento das doenças cardiovasculares possibilitam as condições ideais para a melhor conduta terapêutica do paciente transplantado, uma vez que morbidade prematura e óbito de pacientes sobreviventes ao transplante ressoa como impacto negativo<sup>21,26</sup>.

A hipertensão arterial é considerada mundialmente um problema de saúde pública devido a elevada incidência, dificuldade de controle, atingir pessoas de todas as idades e condições sociais e, na maioria, agir de forma silenciosa<sup>18</sup>.

Todas as crianças maiores de 3 anos devem ter a pressão arterial medida pelo menos uma vez por ano<sup>31</sup>. Nos menores de 3 anos, a pressão arterial medida necessita ser aferida em cada consulta médica em caso de história neonatal de prematuridade (<32 semanas), baixo peso ao nascer, cateterismo umbilical, internação em unidade de terapia intensiva, doenças cardíacas

(cardiopatias congênitas corrigidas ou não), transplantes (medula óssea ou órgãos sólidos), neoplasias, uso de drogas hipertensoras (corticoides), doenças associadas como anemia falciforme, neurofibromatose, esclerose tuberosa, aumento da pressão intracraniana, doenças e/ou malformações renais<sup>31</sup>. Nos maiores de 3 anos ou adolescentes que sejam obesos, diabéticos, usem medicamentos hipertensores, tenham doença renal, história de obstrução do arco aórtico ou coartação da aorta, também devem ter a pressão arterial medida necessita ser aferida em cada consulta médica silenciosa<sup>31</sup>.

Hipertensão primária é mais comum entre crianças e adolescentes com sobrepeso ou obesos, histórico familiar de pressão alta, dieta alimentar com alto consumo de sal e calorias, sedentarismo, baixo peso ao nascer, prematuridade ou tamanho pequeno para a idade gestacional. A hipertensão secundária pode ter etiologia renal, vascular, endócrina, cardíaca, neurológica ou pulmonar, além de outras causas como distúrbios do sono, realização de transplantes, estresse e o consumo de cigarro, bebidas alcoólicas e drogas<sup>7</sup>.

A primeira diretriz de avaliação da hipertensão arterial na infância foi publicada em 1977; após, houve quatro atualizações. No Brasil, em 2016, na diretriz brasileira de hipertensão, foi publicada uma parte referente a hipertensão arterial pediátrica, além do manual de orientação em hipertensão arterial na infância e adolescência publicado pela Sociedade Brasileira de Pediatria (SBP) em 2019<sup>18,31</sup>.

Estima-se que 23 a 25% da população no Brasil têm hipertensão arterial e outra parcela desconhece a doença<sup>15</sup>. A prevalência de hipertensos na população pediátrica varia de 3% a 15%; devido ao aumento de indivíduos com excesso de peso e obesidade, essa porcentagem tende a aumentar<sup>15</sup>.

Em relação aos transplantados, o óbito com enxerto funcionante é a principal causa de perda tardia do enxerto. A causa básica de morte pós-transplante varia em diferentes populações. Nos Estados Unidos da América, as três principais causas de morte após o transplante são doenças cardiovasculares, malignidade e infecções e a mortalidade cardiovascular é maior em diabéticos pós-transplante. Nos países em desenvolvimento, as infecções parecem ser uma causa dominante de mortalidade pós-transplante<sup>1,2,26</sup>.

Além dos fatores de risco tradicionais, como história prévia de doença cardíaca, diabetes e idade dos receptores, o tempo de diálise pré-transplante, os eventos de rejeição e a qualidade do órgão do doador podem desempenhar papéis adicionais na formação do curso pós-transplante. É importante ressaltar que fatores socioeconômicos e exposições ambientais complicam ainda mais e determinam o desfecho final<sup>2,26</sup>.

Infecções constituem importantes fatores de risco para a mortalidade de receptores, que estão suscetíveis a grande variedade de patógenos, principalmente bacterianos, fúngicos e virais, como consequência da terapia imunossupressora<sup>2,3</sup>. Algumas infecções, principalmente virais, podem contribuir para disfunção e/ou rejeição ao enxerto e para o desenvolvimento de doença sistêmica e de algumas neoplasias<sup>2,3</sup>.

Com o aprimoramento da imunofarmacologia e do manejo clínico dos pacientes, observou-se, ao longo do tempo, redução da taxa de mortalidade após o transplante<sup>1,2,3</sup>. Entretanto, as doenças cardiovasculares mantêm o status de principal causa de morte. A prevalência de fatores de risco cardiovascular é alta entre receptores de transplante; muitos apresentam doença cardiovascular prévia, diabetes mellitus, hipertensão arterial sistêmica ou dislipidemia no momento do transplante, o que confere a esses pacientes um risco anual de morte por doença cardiovascular de 3,5% a 5%<sup>1,3,26</sup>. Estima-se que no ano de 2022, através do censo do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatísticas (IBGE), a população de Sergipe registrou 2.209.558 habitantes, a maior taxa de crescimento populacional (6,85%) entre os estados do nordeste. Em 2021, foram registrados 31.206 nascimentos em Sergipe; em 2020 foram 31.784; em 2019, houve 32.697 e no ano de 2003, registrados 36.884 nascimentos. No Brasil, no ano de 2020 houve 2.730.145 nascidos vivos<sup>32</sup>.

A expectativa de vida em Sergipe é de 73,4 anos, abaixo da média nacional de 76,6 anos; para os homens sergipanos é de 69,2 anos e de 73,1 anos no país; para as mulheres sergipanas é de 77,7 anos, também abaixo da média nacional feminina que é de 80,1 anos<sup>32</sup>.

A taxa de mortalidade infantil em Sergipe, em 2020 foi de 15,89 a cada 1.000 nascidos vivos, com 505 óbitos em menores de um ano de idade. Em 2019, foi de 17,28 e 565 óbitos em menores de um ano de idade; em 2006, essa taxa era de 21,21 e 786 óbitos em menores de um ano de idade. No país, a taxa de mortalidade infantil no ano de 2020 foi de 11,5 e no ano de 2019 foi de 11,9. Na colocação nacional, o estado de Sergipe tem a 13ª maior taxa de mortalidade infantil<sup>33</sup>.

Mortalidade infantil é um importante indicador de saúde e condições de vida de uma população. Com o cálculo da sua taxa, estima-se o risco de um nascido vivo morrer antes de chegar a um ano de vida. Compreende a soma dos óbitos ocorridos nos períodos neonatal precoce (0-6 dias de vida), neonatal tardio (7-27 dias) e pós-neonatal (28 dias e mais). A taxa de mortalidade infantil corresponde ao número de óbitos de menores de um ano de idade, por mil nascidos vivos, em determinado espaço geográfico, no ano considerado. É classificada em alta (50 ou mais), média (20-49) e baixa (menos de 20). Valores elevados refletem precárias

condições de vida e saúde e baixo nível de desenvolvimento social e econômico. Taxas reduzidas também podem encobrir más condições de vida em segmentos sociais específicos<sup>32,33</sup>.

Considerando os anos de 2000 e 2019, estima-se que ocorreram 90.116 e 38.619 óbitos infantis no Brasil, respectivamente. Segundo os dados, cerca de 35 mil óbitos infantis no Brasil foram notificados ao Sistema de Informação sobre Mortalidade (SIM) no ano de 2019, dos quais 80,3% foram investigados. No Estado de Sergipe, nos últimos 10 anos o coeficiente de mortalidade infantil (CMI) variou de 17,3 que foi seu valor mais alto no ano de 2019 a 14,3, em 2021, o valor mais baixo até o momento, atribuível também ao menor número de nascimentos neste ano devido ao receio de grande parte das mulheres de engravidar durante o período da pandemia<sup>33</sup>.

Os óbitos neonatais são a principal causa da mortalidade infantil, com predomínio das mortes neonatais precoces e relacionadas a prematuridade. Malformações cardíacas na maioria das vezes são causas não-evitáveis de óbito. A hipertensão arterial sistêmica e a infecção urinária durante a gestação estão diretamente relacionadas com a prematuridade, por levarem às cesáreas de urgência e são causas que podem ser evitadas ou controlados<sup>32,33</sup>.

Em relação a população de indivíduos transplantados na infância, a sobrevida de pacientes transplantados de fígado no primeiro ano é de 80 a 90%. No ano de 2022 a mortalidade no Estado de São Paulo foi inferior a 15% dos transplantados; após 5 anos, estima-se que cerca de 70 a 75% estarão vivos e após dez anos, cerca de 65% estarão vivos<sup>34</sup>.

Com a melhora progressiva nos resultados, e as intercorrências cirúrgicas, infecciosas e do tratamento da rejeição resolvidos, o desafio atual é minimizar os fatores de risco cardiovascular a que essa população de indivíduos transplantados de fígado na infância está mais susceptível.

**Financiamento:** Essa pesquisa foi financiada com recursos próprios.

## REFERÊNCIAS

1. Ardenghi J, Cereser KMM. Tacrolimus na imunossupressão em transplantes hepáticos. Rev Bras Med. São Paulo, 2000.
2. Pacheco L. Transplante de fígado no Brasil. Rev. Col. Bras. Cir. 43 (04), Jul-Aug 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/0100-69912016004014>
3. Montano TCP. Efeitos colaterais do Tacrolimus em transplantado cardíaco e sua importância em odontologia. Rev. Assoc. Paul. Cir. Dent. São Paulo, v. 62, n. 2, Mar.-Abr.2008. Disponível em: <http://bases.bireme.br/cgi-bin/wxislind.exe/iah/online/?IsisScript=iah/iah.xis&src=google&base=LILACS&lang=p &nextAction=Ink&exprSearc>

4. Chaves CRMM. Prevalência em crianças de fatores de risco para as doenças cardiovasculares. *Cadernos de Saúde Pública*, [S.L.], v. 23, n. 9, p. 2239-2245, set. 2007. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s0102-311x2007000900032>.
5. Barreto BS, Santana RJB, Nogueira EC, Fernandez BO, Brito FPG. Fatores relacionados à não doação de órgãos de potenciais doadores no estado de Sergipe, Brasil. *Rev Bras Pesq Saúde* [Internet]. 2016 jul-set [citado 2019 dez 11];18(3):40-48. Disponível:<http://www.periodicos.ufes.br/?journal=rbps&page=article&op=view&path%5B%5D=15741doi:10.21722/rbps.v18i3.15741>
6. Monego ET, Jardim PCBV. Determinantes de Risco para Doenças Cardiovasculares em Escolares. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia - Volume 87, Nº 1, Julho 2006*.
7. Malachias MVB, Souza WKS de, Plavnik FL, Rodrigues CIS, Brandão AA, Neves MFT. 7a Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial. *Arq Bras Cardiol*. 2016.
8. Silva MAM, Rivera IR, Souza MGB, Carvalho ACC. Medida da pressão arterial em crianças e adolescentes: recomendações das diretrizes de hipertensão arterial e prática médica atual. *Arq Bras Cardiol* 2007; 88:491-5.
9. Damiani, D.; Kuba, V.M.; Cominato, L.; Damiani, D.; Dichtchekenian, V.; Menezes Filho, H.C. Síndrome metabólica em crianças e adolescentes: dúvidas na terminologia, mas não nos riscos cardiometabólicos. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2011;55/8.
10. Flynn JT, Kaelber DC, Baker-Smith CM, Blowey D, Carroll AE, Daniels SR, et al. Clinical Practice Guideline for Screening and Management of High Blood Pressure in Children and Adolescents. *Pediatrics*. 2017.
11. Ribeiro RQC, Lotufo PA, Lamounier JA, Oliveira RG, Soares JF, Botter DA. Fatores adicionais de risco cardiovascular associados ao excesso de peso em crianças e adolescentes. O estudo do coração de Belo Horizonte. *Arq Bras Cardiol* 2006; 86: 408-18.
12. Silva AJD, Silva JP, Belarmino RN. Obesidade infantil. Simpósio, [S.l.], n. 9, fev. 2021. ISSN 2317-5974. Disponível em: <<http://revista.ugb.edu.br/ojs302/index.php/simposio/article/view/2216>>. Acesso em: 19 fev. 2023.
13. Malta DC, Gonçalves, RPF, Machado IE, Freitas, MIF, Azeredo C, Szwarcwald CL. Prevalência da hipertensão arterial segundo diferentes critérios diagnósticos, Pesquisa Nacional de Saúde. *Rev Bras epidemiol*. 2018;21:1-15.
14. Jardim JB de, Souza IL. Obesidade infantil no Brasil: uma revisão integrativa. *J Manag Prim Health Care* [Internet]. 20º de agosto de 2017 [citado 19º de fevereiro de 2023];8(1):66-90. Disponível em: <https://jmphc.com.br/jmphc/article/view/275>
15. Ministério da Saúde. Boletim Epidemiológico. Secretaria de Vigilância em Saúde. Volume 52. Nº 37. Out. 2021. Disponível em: Boletins Epidemiológicos — Ministério da Saúde ([www.gov.br](http://www.gov.br))

16. Ke C, Zhu X, Zhangy et al. Metabolomic characterization of hypertension and dyslipidemia. *Metabolomics*. 2018;14:117.
17. Flynn JT, Kaelber DC, Baker-Smith CM, Blowey D, Carroll AE, Daniels SR, et al. Clinical Practice Guideline for Screening and Management of High Blood Pressure in Children and Adolescents. *Pediatrics*. 2017.
18. Sociedade Brasileira de Cardiologia. I Diretriz de Prevenção da Aterosclerose na Infância e na Adolescência. *Arq Bras Cardiol*. [article online]. 2005; 85(suppl.6):3-36. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/abc/v85s6>. Acesso em 10 Jul. 2014
19. Santos RD. III Diretriz Brasileira sobre Dislipidemias e Diretriz sobre Prevenção de Aterosclerose do Departamento de Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia. *Arq Bras Cardiol*. 2001;77(Suppl 3):1-48
20. Castillo JMD, Albuquerque ES, Silveira CMS, Lamprea DP, Sena ADM. Avaliação da Função Diastólica Utilizando Ecocardiografia Doppler e *Strain* Bidimensional. *Arq Bras Cardiol: Imagem cardiovasc*. 2017;30(2):46-53.
21. Higgins V, Adeli K. Pediatric decision limits for lipid parameters in the Brazilian population. *Jornal de Pediatria*, [S.L.], v. 95, n. 2, p. 124- 127, mar. 2019. Elsevier BV. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpmed.2018.05.002>.
22. Faludi AA, Izar M.C, Saraiva, JF et al. Atualização da diretriz brasileira de dislipidemias e prevenção da aterosclerose. *Arq Bras Cardiol*. 2017;109:1-76.
23. Paiva et al. Avaliação de como eu faço a avaliação ecocardiográfica da cardiotoxicidade na terapia do câncer. *Arq Bras Cardiol: Imagem cardiovasc*. 2020;33(1):e000E6.
24. Galato D, Soares LSS, Brito ES, Magedanz L, França FA, Araújo WN. Transplantes de órgãos sólidos no Brasil: estudo descritivo sobre desigualdades na distribuição e acesso no território brasileiro, 2001-2017. *Epidemiol. Serv. Saude, Brasília*, 29(1)e2018512,2020.
25. Associação Brasileira de Transplantes de Órgãos. Dimensionamento dos Transplantes no Brasil em cada estado. 2023. Disponível em: [www.abto.org.br/rbt](http://www.abto.org.br/rbt)
26. Nogueira MA, Flexa JK, Monteiro IR, Lima LS, Maciel DO et al. Doação de órgãos e tecidos para transplante: contribuições teóricas. *Rev Recien [Internet]*. 2017 [citado 2019 dez 11];7(20):58-69. Disponível em: <https://www.recien.com.br/index.php/Recien/article/view/226> doi: 10.24276/rrecien2358-3088.2017.7.20.58-69
27. Marinho A, Cardoso SS d, Almeida VV. Efetividade, produtividade e capacidade de realização de transplantes de órgãos nos estados brasileiros. *Cad Saúde Pública [Internet]*. 2011 ago [citado 2019 dez 11];27(8):1560-68. Disponível em: Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/csp/v27n8/11.pdf> doi: 10.1590/S0102-311X2011000800011

28. Weisser B, Predel H, Gillessen A et al. Single Pill Regimen Leads to Better Adherence and Clinical Outcome in Daily Practice in Patients Suffering from Hypertension and/or Dyslipidemia: Results of a Meta-Analysis. *High Blood Press Cardiovasc Prev.* 2020;27:157-64.
29. Ministério da Saúde (BR). Doação de órgãos: transplantes, lista de espera e como ser doador [internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2018 [citado 2018 nov 01]. Disponível em: <http://portalms.saude.gov.br/saude-de-a-z/doacao-de-orgaos>
30. Vasconcelos QLAQ, Freire ILS, Araújo RO, Melo GSM, Costa IKF, Torres GV. Avaliação laboratorial de potenciais doadores de órgãos e tecidos para transplantes. *Rev Rene* [Internet]. 2014 mar-abr [citado 2019 dez 11];15(2):273-81. Disponível em: <https://www.redalyc.org/comocitar.oa?id=324031263012>
31. Sociedade Brasileira de Pediatria. Manual de orientação. Hipertensão arterial na infância e adolescência. 2019 [s.l.: s.n., s.d.]. Disponível em: <[https://www.sbp.com.br/fileadmin/user\\_upload/21635c-MO\\_-\\_Hipertensao\\_Arterial\\_Infanc\\_e\\_Adolesc.pdf](https://www.sbp.com.br/fileadmin/user_upload/21635c-MO_-_Hipertensao_Arterial_Infanc_e_Adolesc.pdf)>.
32. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Estimativas baseadas no Censo Demográfico, na Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios (PNAD) e em estudos especiais, 2022. Disponível em <https://www.ibge.gov.br/estatisticas/sociais/populacao/9103-estimativas-de-populacao.html>
33. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Cidades@. Sergipe. Pesquisa. Taxa de mortalidade infantil. 2020. Disponível em <https://www.cidades.ibge.gov.br/brasil/se/pes>
34. Carneiro L. Qual a expectativa de vida pós-transplante de fígado? 2023. Disponível em <https://www.profluizcarneiro.com.br>

## APÊNDICE A

### Termo de Consentimento Livre e Esclarecido-TCLE

Caro(a) Senhor(a), estamos lhe convidando para permitir a participação do seu filho(a) nessa pesquisa: **Avaliação do comprometimento cardiovascular de pacientes pediátricos submetidos ao transplante hepático.**

O objetivo deste estudo é detectar através do ecocardiograma alterações cardíacas, prevenir e reduzir riscos cardiovasculares de pacientes submetidos ao transplante hepático.

Sua participação nesta pesquisa é voluntária, não trará qualquer benefício direto, mas proporcionará um melhor conhecimento a respeito da patologia e em futuros tratamentos poderá beneficiar os pacientes.

Informo que o Sr.(a) tem a garantia de acesso, em qualquer etapa do estudo, sobre qualquer esclarecimento de dúvidas. Também é garantido que o Sr.(a) somente responda os questionamentos que não lhe causem desconforto, assim como é garantido o direito de retirar o consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo, sem qualquer prejuízo ou negar a sua participação.

O seu filho continuará com os cuidados do serviço de origem. Os riscos com a pesquisa não serão maiores que o tratamento já realizado. É garantido o ressarcimento de eventuais despesas do participante, mediante aviso prévio ao pesquisador. Os participantes da pesquisa que vierem a sofrer qualquer tipo de dano resultante de sua participação na pesquisa, previsto ou não no Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, têm direito à indenização, por parte do pesquisador, do patrocinador e das instituições envolvidas nas diferentes fases da pesquisa.

O Sr.(a) tem o direito de ser mantido atualizado sobre os resultados parciais das pesquisas e caso seja solicitado, darei todas as informações que solicitar.

Como pesquisador, me comprometo a utilizar os dados coletados somente para pesquisa e os resultados serão veiculados através de artigos científicos em revistas especializadas e/ou em encontros científicos e congressos. Serão resguardados o nome, endereço e filiação do menor através da omissão de dados que possam identificar o participante e será realizada substituição do nome por letra ou número na análise dos dados.

O termo de consentimento livre e esclarecido foi elaborado conforme Resolução CNS nº 466/2012, em duas vias, sendo que uma via ficará com o Sr.(a) e outra arquivada com os pesquisadores responsáveis, rubricadas em todas as páginas. Poderá ser assinado caso não tenha ficado qualquer dúvida. Também será assinado pelo pesquisador responsável ou por pessoa por ele delegada.

Se o Sr. (a) necessitar de esclarecimentos a respeito da pesquisa, segue os contatos:

- Pesquisadora: Michelle Loyola Ferreira. Telefone (79) 99630-8246. E-mail: michelle.ferreira@ebserh.gov.br

- CEP (Comitê de Ética em Pesquisa envolvendo seres humanos) é um órgão de proteção aos participantes da pesquisa, situado na Rua Cláudio Batista s/nº, Bairro Sanatório, Aracaju-SE, CEP 49.060-11, prédio do ambulatório do campus da saúde Professor João Cardoso Nascimento Junior; telefone e horários para contato: (79) 3194-7208 de segunda a sexta-feira das 07 às 12h; contato por e-mail: cep@academico.ufs.br

Desde já agradecemos a sua colaboração voluntária.

### Termo de Consentimento Livre e Esclarecido-TCLE

Declaro que entendi os objetivos, riscos e benefícios de minha participação na pesquisa e concordo em participar.

Declaro que acredito ter sido suficiente informado a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o estudo sobre Avaliação do comprometimento cardiovascular de pacientes pediátricos submetidos ao transplante hepático.

Discuti com o pesquisador sobre a minha decisão em permitir a participação de meu filho e/ou menor por mim responsável nesse estudo.

Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos e a garantia de esclarecimentos permanentes.

Ficou claro que o endereço, nome e filiação permanecerão em sigilo absoluto.

Concordo voluntariamente em participar deste estudo, não terei despesas e poderei retirar o meu assentimento a qualquer momento, sem prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido.

Aracaju, \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

---

Assinatura do participante ou do responsável

---

Assinatura do pesquisador

## APÊNDICE B

### Termo de Assentimento Livre e Esclarecido-TALE para menores de 6 a 9 anos

Prezada criança, estamos lhe convidando para permitir sua participação nessa pesquisa: **Avaliação do comprometimento cardiovascular de pacientes pediátricos submetidos ao transplante hepático.**

O objetivo é estudar o seu coraçãozinho através do ecocardiograma que é um aparelho parecido com uma televisão e faz um vídeo do seu coração. O exame não dói, é utilizado um gelzinho para ajudar a transmitir as imagens e é bem rápido.

Sua participação nesta pesquisa é voluntária, ou seja, somente se você permitir. Se houver dúvidas, tudo será esclarecido ao seu responsável no Termo de Consentimento. Você pode deixar de participar quando quiser, sem qualquer problema, ou negar a sua participação.

Você continuará com os cuidados do serviço de origem. Os riscos com a pesquisa não serão maiores que o tratamento já realizado. É garantido o ressarcimento de eventuais despesas do participante, mediante aviso prévio ao pesquisador. Os participantes da pesquisa que vierem a sofrer qualquer tipo de dano resultante de sua participação na pesquisa, previsto ou não no Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, têm direito à indenização, por parte do pesquisador, do patrocinador e das instituições envolvidas nas diferentes fases da pesquisa.

O seu responsável tem o direito de ser mantido atualizado sobre os resultados parciais das pesquisas e caso eu seja solicitado, darei todas as informações.

Como pesquisador, me comprometo a utilizar os dados coletados somente para pesquisa e os resultados serão apresentados em artigos científicos, revistas especializadas e/ou em encontros científicos e congressos. Serão resguardados seu nome, endereço e filiação através da omissão de dados que possam te identificar e será realizada substituição do nome por letra ou número na análise dos dados.

O termo de assentimento livre e esclarecido foi elaborado conforme Resolução CNS nº 466/2012, do Conselho Nacional de Saúde (CNS), em duas vias, sendo que uma via ficará com o seu responsável e outra arquivada com os pesquisadores responsáveis, rubricadas em todas as páginas. Você poderá assinar somente se compreendeu. Também será assinado pelo pesquisador responsável ou por pessoa por ele permitida.

Coloquei figurinhas para que entenda como o exame é realizado:



Se o seu responsável necessitar de esclarecimentos a respeito da pesquisa, segue os contatos abaixo:

- Pesquisadora: Michelle Loyola Ferreira. Rua Silvio Santana, 912, Aracaju/SE. Telefone (79) 99630-8246. E-mail: michelle.ferreira@ebserh.gov.br

- CEP (Comitê de Ética em Pesquisa envolvendo seres humanos) é um órgão de proteção aos participantes da pesquisa, situado na Rua Cláudio Batista s/nº, Bairro Sanatório, Aracaju-SE, CEP 49.060-11, prédio do ambulatório do campus da saúde Professor João Cardoso Nascimento Junior; telefone e horários para contato: (79) 3194-7208 de segunda a sexta-feira das 07 às 12h; contato por e-mail: cep@academico.ufs.br

Desde já agradecemos a sua colaboração voluntária.

**Termo de Assentimento Livre e Esclarecido-TALE para menores de 6 a 9 anos**

Declaro que entendi os objetivos, riscos e benefícios de minha participação na pesquisa e concordo em participar.

Falei com o meu responsável sobre a minha decisão em participar desse estudo e acredito ter sido bem informado a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, sobre o estudo da Avaliação do comprometimento cardiovascular de pacientes pediátricos submetidos ao transplante hepático.

Declaro que entendi o exame que farei, os desconfortos, riscos, quais as finalidades e que tenho a garantia de fazer perguntas ou esclarecer dúvidas.

Ficou claro que o meu endereço, meu nome e filiação não serão divulgados.

Concordo voluntariamente em participar deste estudo, não terei despesas e poderei retirar o meu assentimento a qualquer momento, sem prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido.

Aracaju, \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

---

Assinatura do menor participante

---

Assinatura do pesquisador

## APÊNDICE C

### Termo de Assentimento Livre e Esclarecido-TALE para menores de 10 a 13 anos

Prezada criança, estamos lhe convidando para permitir sua participação nessa pesquisa: **Avaliação do comprometimento cardiovascular de pacientes pediátricos submetidos ao transplante hepático.**

O objetivo é estudar o seu coração através do ecocardiograma, aparelho que faz um vídeo. O exame não dói, é utilizado um gel para ajudar a transmitir as imagens e é rápido.

Sua participação nesta pesquisa é voluntária, ou seja, somente se você permitir. Se houver dúvidas, tudo será esclarecido ao seu responsável no Termo de Consentimento. Você pode deixar de participar quando quiser, sem qualquer problema, ou negar a sua participação.

Você continuará com os cuidados do serviço de origem. Os riscos com a pesquisa não serão maiores que o tratamento já realizado. É garantido o ressarcimento de eventuais despesas do participante, mediante aviso prévio ao pesquisador. Os participantes da pesquisa que vierem a sofrer qualquer tipo de dano resultante de sua participação na pesquisa, previsto ou não no Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, têm direito à indenização, por parte do pesquisador, do patrocinador e das instituições envolvidas nas diferentes fases da pesquisa.

O seu responsável tem o direito de ser mantido atualizado sobre os resultados parciais das pesquisas e caso eu seja solicitado, darei todas as informações.

Como pesquisador, me comprometo a utilizar os dados coletados somente para pesquisa e os resultados serão apresentados em artigos científicos, revistas especializadas e/ou em encontros científicos e congressos. Serão resguardados seu nome, endereço e filiação através da omissão de dados que possam te identificar e será realizada substituição do nome por letra ou número na análise dos dados.

O termo de assentimento livre e esclarecido foi elaborado conforme Resolução CNS nº 466/2012, do Conselho Nacional de Saúde (CNS), em duas vias, sendo que uma via ficará com o seu responsável e outra arquivada com os pesquisadores responsáveis, rubricadas em todas as páginas. Você poderá assinar somente se compreendeu. Também será assinado pelo pesquisador responsável ou por pessoa por ele permitida.

Coloquei uma figura para que entenda como o exame é realizado:



Se o seu responsável necessitar de esclarecimentos a respeito da pesquisa, segue os contatos abaixo:

- Pesquisadora: Michelle Loyola Ferreira. Rua Silvio Santana, 912, Aracaju/SE. Telefone (79) 99630-8246. E-mail: michelle.ferreira@ebserh.gov.br

- CEP (Comitê de Ética em Pesquisa envolvendo seres humanos) é um órgão de proteção aos participantes da pesquisa, situado na Rua Cláudio Batista s/nº, Bairro Sanatório, Aracaju-SE, CEP 49.060-11, prédio do ambulatório do campus da saúde Professor João Cardoso Nascimento Junior; telefone e horários para contato: (79) 3194-7208 de segunda a sexta-feira das 07 às 12h; contato por e-mail: cep@academico.ufs.br

Desde já agradecemos a sua colaboração voluntária.

**Termo de Assentimento Livre e Esclarecido-TALE para menores de 10 a 13 anos**

Declaro que entendi os objetivos, riscos e benefícios de minha participação na pesquisa e concordo em participar.

Falei com o meu responsável sobre a minha decisão em participar desse estudo e acredito ter sido bem informado a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, sobre o estudo da Avaliação do comprometimento cardiovascular de pacientes pediátricos submetidos ao transplante hepático.

Declaro que entendi o exame que farei, os desconfortos, riscos, quais as finalidades e que tenho a garantia de fazer perguntas ou esclarecer dúvidas.

Ficou claro que o meu endereço, meu nome e filiação não serão divulgados.

Concordo voluntariamente em participar deste estudo, não terei despesas e poderei retirar o meu assentimento a qualquer momento, sem prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido.

Aracaju, \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

---

Assinatura do menor participante

---

Assinatura do pesquisador

## APÊNDICE D

### **Termo de Assentimento Livre e Esclarecido-TALE para menores de 14 a 17 anos**

Prezado adolescente, estamos lhe convidando para permitir sua participação nessa pesquisa: **Avaliação do comprometimento cardiovascular de pacientes pediátricos submetidos ao transplante hepático.**

O objetivo deste estudo é detectar através do ecocardiograma alterações cardíacas anatômicas, avaliar a função cardíaca, prevenir e reduzir riscos de pacientes na faixa etária pediátrica submetidos ao transplante hepático. O exame não dói, é utilizado um gel no seu tórax para ajudar a transmitir as imagens no aparelho de ecocardiograma e é rápido.

Sua participação nesta pesquisa é voluntária, ou seja, somente se você permitir. Se houver dúvidas, tudo será esclarecido ao seu responsável no Termo de Consentimento. Você pode deixar de participar quando quiser, sem qualquer problema, ou negar a sua participação.

Você continuará com os cuidados do serviço de origem. Os riscos com a pesquisa não serão maiores que o tratamento já realizado. É garantido o ressarcimento de eventuais despesas do participante, mediante aviso prévio ao pesquisador. Os participantes da pesquisa que vierem a sofrer qualquer tipo de dano resultante de sua participação na pesquisa, previsto ou não no Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, têm direito à indenização, por parte do pesquisador, do patrocinador e das instituições envolvidas nas diferentes fases da pesquisa.

O seu responsável tem o direito de ser mantido atualizado sobre os resultados parciais das pesquisas e caso eu seja solicitado, darei todas as informações.

Como pesquisador, me comprometo a utilizar os dados coletados somente para pesquisa e os resultados serão apresentados em artigos científicos, revistas especializadas e/ou em encontros científicos e congressos. Serão resguardados seu nome, endereço e filiação através da omissão de dados que possam te identificar e será realizada substituição do nome por letra ou número na análise dos dados.

O termo de assentimento livre e esclarecido foi elaborado conforme Resolução CNS nº 466/2012, do Conselho Nacional de Saúde (CNS), em duas vias, sendo que uma via ficará com o seu responsável e outra arquivada com os pesquisadores responsáveis, rubricadas em todas as páginas. Você poderá assinar somente se compreendeu. Também será assinado pelo pesquisador responsável ou por pessoa por ele permitida.

Coloquei a imagem do aparelho de ecocardiograma para que entenda como o exame é realizado:



Se o seu responsável necessitar de esclarecimentos a respeito da pesquisa, segue os contatos abaixo:

- Pesquisadora: Michelle Loyola Ferreira. Rua Silvio Santana, 912, Aracaju/SE. Telefone (79) 99630-8246. E-mail: michelle.ferreira@ebserh.gov.br

- CEP (Comitê de Ética em Pesquisa envolvendo seres humanos) é um órgão de proteção aos participantes da pesquisa, situado na Rua Cláudio Batista s/nº, Bairro Sanatório, Aracaju-SE, CEP 49.060-11, prédio do ambulatório do campus da saúde Professor João Cardoso Nascimento Junior; telefone e horários para contato: (79) 3194-7208 de segunda a sexta-feira das 07 às 12h; contato por e-mail: cep@academico.ufs.br

Desde já agradecemos a sua colaboração voluntária.

**Termo de Assentimento Livre e Esclarecido-TALE para menores de 14 a 17 anos**

Declaro que entendi os objetivos, riscos e benefícios de minha participação na pesquisa e concordo em participar.

Declaro que acredito ter sido suficiente informado a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o estudo sobre Avaliação do comprometimento cardiovascular de pacientes pediátricos submetidos ao transplante hepático.

Falei com o meu responsável sobre a minha decisão em participar desse estudo e concordo em participar.

Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, o exame a ser realizado, seus desconfortos, riscos e a garantia de esclarecimentos permanentes.

Ficou claro que o meu endereço, nome e filiação permanecerão em sigilo absoluto.

Concordo voluntariamente em participar deste estudo, não terei despesas e poderei retirar o meu assentimento a qualquer momento, sem prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido.

Aracaju, \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

---

Assinatura do menor participante

---

Assinatura do pesquisador

## APÊNDICE E

## INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS

<b>Número do questionário:</b>	
<b>Identificação</b>	
Nome:	
Número do prontuário:	
Data de nascimento:	Naturalidade:
Cidade de Procedência:	
Data de admissão no serviço:	Idade na admissão:
Sexo: (1) Feminino (2) Masculino (9) Ignorado	
Raça/Cor: (1) Branca (2) Preta (3) Parda (4) Indígena (9) Ignorado	
<b>Escolaridade:</b>	
<b>Tem irmãos:</b> (1) sim Quantos? _____ (2) não	
<b>História familiar de Hepatopatia?</b> (1) sim (2) não Qual?	
<b>História familiar de Cardiopatia?</b> (1) sim (2) não Qual?	
<b>História familiar de hipertensão arterial sistêmica?</b> (1) sim (2) não	
<b>História familiar de obesidade?</b> (1) sim (2) não	
<b>Diagnóstico clínico</b>	
<b>Idade ao diagnóstico:</b>	
<b>Diagnóstico:</b> (1) Atresia de vias biliares (2) (8) outros; <b>Qual?</b>	
<b>Outras malformações/patologias:</b> (1) sim (2) não Qual?	
<b>Data do transplante:</b>	
<b>Cidade e hospital do transplante:</b>	
<b>Doador:</b> (1) Pai (2) Mãe (3) Parente _____ (4) anônimo (8) outros	
<b>Medicamentos:</b> ✓ <b>Pós transplante:</b> (1) sim; Qual? (2) não ✓ <b>Cardiológico:</b> (1) sim; Qual? (2) não <b>Outros:</b> (1) sim; Qual? (2) não	

<b>Internações prévias:</b> (1) sim; Quantas: _____ (2) não
<b>Dados Antropométricos:</b> Peso (Kg): _____ Altura(cm): _____ IMC(Kg/m <sup>2</sup> ): _____
<b>Sinais Vitais:</b> FC (bpm): _____ SatO <sub>2</sub> : _____ PA (mmHg): _____
<b>Coletou Biomarcador?</b> (1) sim; Qual? (2) não
<b>Alteração laboratorial?</b> (1) sim; Qual? (2) não
<b>Eletrocardiograma:</b> (1) realizado (2) não realizado Ritmo: _____ FC(bpm): _____ SAQRS: _____ PR: _____ Outros: _____
<b>Radiografia de tórax:</b> (1) realizado (2) não realizado Resultado: _____
<b>Ecodopplercardiograma:</b> (1) realizado (2) não realizado
<b>Data do primeiro ecocardiograma:</b> Dados Ecocardiográficos: AE: _____ Ao: _____ DDVD: _____ DDVE: _____ DSVE: _____ FE: _____ S: _____ PP: _____ Conclusão: _____
<b>Data do segundo ecocardiograma:</b> Dados Ecocardiográficos: AE: _____ Ao: _____ DDVD: _____ DDVE: _____ DSVE: _____ FE: _____ S: _____ PP: _____ Conclusão: _____
<b>Ultrassonografia Abdominal:</b> _____
<b>Outras informações relevantes:</b> _____

## ANEXO 1- PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP



### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

#### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** Avaliação do comprometimento cardiovascular de pacientes pediátricos submetidos ao transplante hepático

**Pesquisador:** MICHELLE LOYOLA FERREIRA

**Área Temática:**

**Versão:** 2

**CAAE:** 59880722.0.0000.5546

**Instituição Proponente:** EMPRESA BRASILEIRA DE SERVIÇOS HOSPITALARES - EBSEH

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

#### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 5.638.479

#### Apresentação do Projeto:

As informações elencadas nos campos "Apresentação do Projeto", "Objetivo da Pesquisa" e "Avaliação dos Riscos e Benefícios" foram retiradas do arquivo "Informações Básicas da Pesquisa" (PB\_INFORMAÇÕES\_BÁSICAS\_DO\_PROJETO\_1965748.pdf) e do "Projeto Detalhado / Brochura Investigador" (ProjetoMichelleLoyolaFerreira\_modificado.pdf), postados em 01/08/2022.

#### Introdução:

Trata-se de um estudo sobre a avaliação do comprometimento cardiovascular de pacientes pediátricos submetidos ao transplante hepático. Existe dois princípios básicos em relação ao transplante; o primeiro, de causa social, diz que sem doador não há transplante; o segundo é estritamente médico e enfatiza que o transplante não inicia nem termina na cirurgia<sup>1,4</sup>. Especialidades médicas serão solicitadas para avaliar o paciente candidato a transplante hepático e avaliações da cardiologia, nefrologia e pneumologia são fundamentais quando há comprometimento da função renal e síndrome hepato-pulmonar<sup>4,19</sup>. Cada caso é individual e profissionais da neurologia, anestesia, odontologia, nutrição,

otomolaringologia, genética e quaisquer outra especialidade que seja necessária podem fazer parte da avaliação clínica. A atresia das vias biliares extra-hepáticas é a principal indicação de transplante hepático em crianças e corresponde a 76% das indicações abaixo dos 2 anos de idade

**Endereço:** Rua Cláudio Balthazar s/n°  
**Bairro:** Saradão **CEP:** 49.000-110  
**UF:** SE **Município:** ARACAJU  
**Telefone:** (79)3194-7208 **E-mail:** cep@academico.ufs.br



UNIVERSIDADE FEDERAL DE  
SERGIPE - UFS



Continuação do Parecer: 5.626.479

e de 50% de uma maneira geral<sup>1,17</sup>. Doenças metabólicas correspondem a 20-25% das causas e menos frequente a insuficiência hepática fulminante e outras formas de colestase intra-hepática<sup>1,17</sup>. No ano de 1963, ocorreu a primeira tentativa de transplante hepático em uma criança de três anos de idade que apresentava atresia de vias biliares, nos Estados Unidos, em Denver, Colorado, por Thomas Starzl; entretanto, ocorreu o óbito do paciente no intra-operatório<sup>17</sup>. A segunda e a terceira tentativas foram realizadas por Starzl no mesmo ano, mas os pacientes vieram a óbito dias depois<sup>17</sup>. O maior desafio após o transplante é a rejeição ao órgão transplantado<sup>17</sup>. Com a finalidade de diminuir os fenômenos de rejeição, ocorreram grandes avanços na imunossupressão<sup>1,17,18</sup>. O uso de potentes drogas imunossupressoras reduz o risco de rejeição aguda e aumenta a expectativa de vida<sup>1,17</sup>. Entretanto, alterações cardiovasculares podem ocorrer após o início do tratamento ou depois de vários anos, o que enfatiza a importância do seguimento cardiológico<sup>1,4,17</sup>.

**Hipótese:**

Comprometimento cardiovascular de pacientes pediátricos submetidos ao transplante hepático

**Metodologia Proposta:**

A finalidade do estudo será proporcionar um melhor conhecimento a respeito das alterações cardiovasculares em pacientes Casuística e local de realização da pesquisa: a pesquisa terá como população a ser estudada pacientes com diagnóstico de transplante hepático e admitidos no Serviço da Unidade de Atenção da Saúde da Criança e do Adolescente do Hospital Universitário da Universidade Federal de Sergipe (Instituição Proponente: Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares – EBSERH, CNPJ 15.126.437/0010-34), setor de Hepatologia Pediátrica, independente da idade.

**Critério de Inclusão:**

Pacientes (n = 23) transplantados que estão em seguimento no setor de hepatologia pediátrica do Hospital Universitário da UFS.

**Critério de Exclusão:**

Pacientes do setor de hepatologia pediátrica que não foram submetidos a transplante hepático

**Objetivo da Pesquisa:**

**Objetivo Primário:**

Correlacionar medicamento pós-transplante hepático e alterações cardiovasculares.

**Endereço:** Rua Cláudio Batista s/n°  
**Bairro:** Sãoatório **CEP:** 49.060-110  
**UF:** SE **Município:** ARACAJU  
**Telefone:** (79)3194-7208 **E-mail:** cep@academico.ufs.br



Continuação do Parecer: 5.638.479

**Objetivo Secundário:**

Correlacionar os seguintes fatores: comorbidades, história familiar de cardiopatia e/ou hepatopatia, uso de corticoides, atividade simpática, tempo do diagnóstico, idade ao diagnóstico, idade ao transplante hepático, alterações de biomarcadores e sexo.

Realizar ecocardiograma nos pacientes pediátricos submetidos a transplante hepático.

Detectar alterações cardíacas anatômicas antes do seu estabelecimento de forma irreversível.

Monitorar a função cardiovascular antes, durante e após o tratamento. Identificar pacientes com redução da fração de ejeção ventricular esquerda, associada a sintomas ou não.

Prevenir e reduzir os riscos da cardiotoxicidade se houver.

Proporcionar a melhor conduta terapêutica.

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

**Riscos:**

Em conformidade com a Resolução 466/2012 do CNS, é garantido que o participante somente responderá os questionamentos que não lhe causem desconforto, assim como é garantido o direito de retirar o consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo, sem qualquer prejuízo ou negar a sua participação. Os participantes da pesquisa que vierem a sofrer qualquer tipo de dano resultante de sua participação na pesquisa, previsto ou não no Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, têm direito à indenização, por parte do pesquisador, do patrocinador e das instituições envolvidas nas diferentes fases da pesquisa. Os riscos com a pesquisa não serão maiores aos inerentes ao tratamento já realizado. A ecocardiografia é um método amplamente disponível, de baixo custo, fácil acesso, de caráter não invasivo e que pode ser repetido inúmeras vezes, sem causar risco ao paciente.

**Benefícios:**

Essa pesquisa em futuros tratamentos poderá beneficiar outros pacientes ou, somente no final do estudo, poderemos concluir a presença de algum benefício.

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

Trata-se de um estudo sobre a avaliação do comprometimento cardiovascular de pacientes pediátricos submetidos ao transplante hepático. A atresia das vias biliares extra-hepáticas é a principal indicação de transplante hepático em crianças. São considerados objetivos fatores relacionados como medicamento pós-transplante, história familiar de cardiopatia e/ou

Endereço: Rua Cláudio Batista s/nº  
 Bairro: Santário CEP: 49.060-110  
 UF: SE Município: ARACAJU  
 Telefone: (79)3194-7208 E-mail: csp@academico.ufs.br



Continuação do Parecer: 5.636-476

hepatopatia, hipertensão arterial sistêmica, dislipidemia, uso de corticoides, atividade simpática, sexo, idade ao diagnóstico e ao transplante hepático. O maior desafio após o transplante é a rejeição ao órgão transplantado. O uso de potentes drogas imunossupressoras como Tacrolimo reduz o risco de rejeição aguda e aumenta a expectativa de vida. Entretanto, alterações cardiovasculares causada pelos medicamentos pode ocorrer após o início do tratamento ou depois de vários anos, o que enfatiza a importância do seguimento cardiológico. Recomenda-se a avaliação ecocardiográfica da fração de ejeção ventricular esquerda e do strain longitudinal global com finalidade de detecção precoce da ação cardiotóxica da droga em uso. O diagnóstico precoce do comprometimento cardiovascular possibilita prevenção e a melhor conduta terapêutica pós-transplante hepático. Consideram-se elegíveis ao trabalho todos os pacientes na faixa etária de 0 dias de vida a 17 anos, 11 meses e 29 dias que foram submetidos a transplante hepático e excluídos pacientes acima da faixa etária pediátrica. As informações obtidas serão inseridas em bancos de dados e realizadas análises exploratórias. Os aspectos éticos que regem a Resolução CNS nº 466/12 e Resolução CNS nº 510/16 serão respeitados. Será aplicado o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) que deverá ser assinado pelos pais ou responsáveis dos pacientes do presente estudo, assim como o Termo de Assentimento Livre e Esclarecido (TALE) na faixa etária de 6 a 17 anos. Foram selecionados 23 prontuários de pacientes do Estado de Sergipe que foram submetidos ao transplante hepático e estão em seguimento com o serviço de hepatologia pediátrica do Hospital Universitário da Universidade Federal de Sergipe; o ecocardiograma será realizado nos usuários que concordarem em participar da pesquisa. Palavras chave: pediatria, transplante hepático, alterações cardiovasculares

Tamanho da Amostra no Brasil: 23

Equipe de pesquisa:

MICHELLE LOYOLA FERREIRA

José Augusto Soares Barreto Filho

Apoio financeiro: financiamento próprio.

Orçamento apresentado: R\$ 1.630,00

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

Vide campo "Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações"

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Análise das respostas (arquivo: "CARTA\_RESPOSTA\_PENDENCIAS\_CEP\_UFS\_Parecer\_5542550.pdf", postado na Plataforma Brasil em 01/08/2022) ao Parecer Consubstanciado nº 5.542.550 emitido

<b>Endereço:</b> Rua Cláudio Balaista s/nº	<b>CEP:</b> 49.060-110
<b>Bairro:</b> Sãoatório	
<b>UF:</b> SE	<b>Município:</b> ARACAJU
<b>Telefone:</b> (79)3194-7208	<b>E-mail:</b> cep@academico.ufs.br



UNIVERSIDADE FEDERAL DE  
SERGIPE - UFS



Continuação do Parecer: 5.628.479

em 25/07/2022 não foram observados óbices éticos.

**Considerações Finais a critério do CEP:**

Conforme Resolução CNS 466/2012, itens X.1.- 3.b. e XI.2.d, e Resolução CNS 510/2016, Art. 28, inc. V, os pesquisadores responsáveis deverão apresentar relatórios parcial semestral e final do projeto de pesquisa, contados a partir da data de aprovação do protocolo de pesquisa inicial.

**Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:**

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMACOES_BASICAS_DO_PROJETO_1965748.pdf	01/08/2022 22:20:45		Aceito
Parecer Anterior	CARTA_RESPOSTA_PENDENCIAS_CEP_UFS_Parecer_5542550.pdf	01/08/2022 22:19:27	MICHELLE LOYOLA FERREIRA	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TALE_14a17anos_modificado.docx	01/08/2022 22:07:00	MICHELLE LOYOLA FERREIRA	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TALE_10a13anos_modificado.docx	01/08/2022 22:06:51	MICHELLE LOYOLA FERREIRA	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TALE_6a9anos_modificado.docx	01/08/2022 22:06:28	MICHELLE LOYOLA FERREIRA	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_modificado.docx	01/08/2022 22:06:17	MICHELLE LOYOLA FERREIRA	Aceito
Orçamento	Orçamento_modificado.pdf	01/08/2022 22:05:50	MICHELLE LOYOLA FERREIRA	Aceito
Cronograma	Cronograma_modificado.pdf	01/08/2022 22:05:38	MICHELLE LOYOLA FERREIRA	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	ProjetoMichelleLoyolaFerreira_modificado.pdf	01/08/2022 22:05:20	MICHELLE LOYOLA FERREIRA	Aceito
Outros	Autorizacao_de_uso_de_arquivos.pdf	31/07/2022 22:11:27	MICHELLE LOYOLA FERREIRA	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Termo de Anuência e Existência da Infraestrutura_modificado.pdf	22/06/2022 08:26:44	MICHELLE LOYOLA FERREIRA	Aceito
Folha de Rosto	Folha de Rosto_modificado.pdf	22/06/2022 08:23:47	MICHELLE LOYOLA FERREIRA	Aceito

Endereço: Rua Cláudio Balaista s/nº

Bairro: São João

CEP: 49.060-110

UF: SE

Município: ARACAJU

Telefone: (79)3194-7268

E-mail: cep@academico.ufs.br



Continuação do Parecer: 5489.479

Declaração de concordância	Termo de Compromisso e Confidencialidade.pdf	13/06/2022 00:27:09	MICHELLE LOYOLA FERREIRA	Aceito
----------------------------	--	------------------------	--------------------------	--------

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

ARACAJU, 13 de Setembro de 2022

---

Assinado por:  
FRANCISCO DE ASSIS PEREIRA  
(Coordenador(a))

Endereço: Rua Cláudio Batista s/n°  
Bairro: Saratônio CEP: 49.060-110  
UF: SE Município: ARACAJU  
Telefone: (79)3194-7308 E-mail: cnp@academico.ufs.br