

SÍNDROME DE TAKOTSUBO EM RECEPTORES DE TRANSPLANTE HEPÁTICO: UMA MINI REVISÃO

Takotsubo syndrome in liver transplantation recipients: short review

Marília Guedes Farias Barbosa¹, Olival Cirilo Lucena da Fonseca Neto^{1,2}

RESUMO

Objetivo: O transplante hepático (TxH) é o único tratamento eficaz para doença hepática terminal, seja crônica, subaguda ou aguda. O procedimento cirúrgico do transplante hepático, a maior cirurgia atual no corpo humano, contribui para o aumento das concentrações de catecolaminas, favorecendo a ocorrência da Síndrome de Takotsubo (STK). Essa é uma disfunção transitória do ventrículo esquerdo, ocasionada pelo aumento das catecolaminas durante eventos de elevado estresse fisiológico. A importância de considerar o diagnóstico da STK nas hipóteses formuladas para descompensação hemodinâmica tem como objetivo evitar suas complicações, principalmente o choque cardiogênico. O manejo do paciente pós TxH com STK ainda não é bem estabelecido, mas há algumas estratégias descritas na literatura. O conhecimento da causa base de origem das complicações confere maior eficácia às medidas terapêuticas a serem escolhidas, proporcionando boa evolução nos receptores de TxH com STK.

Descritores: Transplante Hepático; Cardiomiopatia de Takotsubo; Choque Cardiogênico.

Instituições:

¹ Faculdade de Medicina – UNINASSAU, Recife, PE, Brasil

² Departamento de Transplante Hepático do Hospital Universitário Oswaldo Cruz, Recife, PE, Brasil

Correspondência:

Marília Guedes Farias Barbosa
E-mail: mariliagfariasb@gmail.com

INTRODUÇÃO

A Síndrome de Takotsubo (STK) foi descrita primeiramente no Japão, em 1990.¹ A origem do termo Takotsubo é proveniente da forma na qual o coração se apresenta durante a STK, assemelhando-se a um utensílio de pesca japonês. A STK é induzida por estresse, caracterizada por uma disfunção transitória do ventrículo esquerdo (VE).² Sua fisiopatologia, apesar de não ser bem definida, está atrelada ao aumento das catecolaminas que agem nos receptores beta adrenérgicos do miocárdio.

O transplante hepático (TxH) é tido como único tratamento eficaz para doença hepática terminal, seja crônica, subaguda ou aguda. As cirurgias contribuem para o aumento das concentrações de catecolaminas e favorecem a ocorrência da STK. O TxH, em especial,

induz um grande estresse no sistema cardiovascular, devido à alta instabilidade hemodinâmica, perda sanguínea, promovendo transfusões maciças e manipulações vasculares (campleamento dos vasos e reperfusão do enxerto durante a cirurgia).³ A STK no TxH ocorre em 1,2% dos pacientes submetidos ao procedimento.⁴

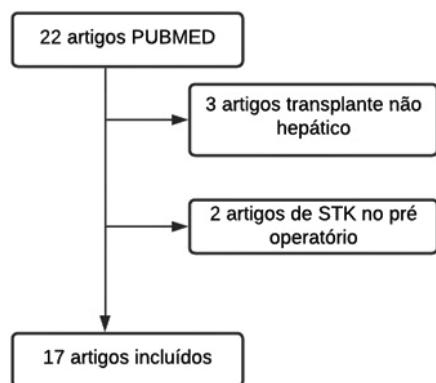
A importância de realizar o diagnóstico da STK de forma precoce é evitar suas complicações, que podem ser: choque cardiogênico, acidente cérebro vascular agudo, arritmia, formação de trombo na artéria hepática e ruptura da parede ventricular. A presença de choque cardiogênico, complicação mais frequente da STK leva a um aumento da mortalidade do paciente, sendo diversas as apresentações de STK em pacientes submetidos ao TxH, como: hipotensão, hipóxia, instabilidade hemodinâmica, dispneia, lesão renal aguda e parada cardíaca em assistolia.

Os autores descrevem uma revisão de literatura sobre a STK em receptores de TxH (diagnóstico e manejo atual).

MÉTODO

Esta é uma revisão de literatura que levou em consideração dezessete artigos publicados nos últimos dez anos, disponíveis na base de dados eletrônica PUBMED. A busca foi feita através dos seguintes descritores: liver transplantation, Takotsubo cardiomyopathy, cardiogenic shock. Foram incluídos os artigos que mostravam associação entre STK e pós-operatório do transplante hepático. Apenas trabalhos em língua inglesa foram incluídos. (Figura 1)

Figura 1: Fluxograma da seleção de artigos



RESULTADOS

Os artigos descrevem a evolução de pacientes submetidos a TxH que apresentaram no pós-operatório STK em um total de 21 casos descritos na literatura.

A indicação ao transplante para os pacientes não foi explícita nos artigos analisados, entretanto, foram apresentadas doenças hepáticas de base nos pacientes, sendo cinco com hepatite, sete com cirrose, três com hepatite associada a outra doença hepática, dois com esteato hepatite não alcoólica, um com colangite esclerosante primária, um com síndrome de Budd Chiari, um com hemocromatose e um com cirrose criptogênica. A apresentação da STK foi ampla, com apresentação de: dispneia, taquipneia, bradipneia, hipoxia, letargia, hipotensão, oligúria, lesão renal aguda, acidose, instabilidade hemodinâmica grave, taquicardia sinusal, hipotensão com fibrilação atrial, taquicardia ventricular, choque cardiogênico, disfunção aguda do ventrículo esquerdo, parada cardíaca com assistolia. O surgimento dos sintomas teve surgimento em horas ou até mesmo dias.

A conclusão diagnóstica foi realizada através de ecocardiograma realizado em todos os casos que descrevia alteração do ventrículo esquerdo, que podia ser evidenciada com diminuição da fração de ejeção do ventrículo esquerdo, hipocinesia do VE, alargamento do VE, balão apical do VE e hiper contratilidade basal do VE. Além disso, em alguns pacientes foi realizado eletrocardiograma que apresentou uma inversão da onda T, elevação do segmento ST e normal. Apenas em um paciente foi realizado cateterismo, o qual foi normal.

O tratamento da STK após TxH foi bastante diversificado, com maior uso do balão intra-aórtico foi realizado em oito pacientes; o uso de dispositivo de assistência vascular percutânea foi realizado em três pacientes. Ainda houve manejo com medicações para insuficiência cardíaca, medicação para hipotensão, beta bloqueadores, noradrenalina, dobutamina, amiodarona e oxigenação por membrana extracorpórea.

O desfecho obtido foi óbito em três pacientes, tendo recuperação total em dezoito pacientes.

A **tabela 1** mostra um resumo dos resultados encontrados nos artigos.

DISCUSSÃO

A Síndrome de Takotsubo é uma cardiomiopatia induzida por estresse emocional ou físico, que resulta em uma disfunção transitória do ventrículo esquerdo.^{5,6} Seus sinais e sintomas vistos na população geral são descritos como dor torácica, dispneia, náusea, palpitações, síncope e vômito.

Na fisiopatologia da STK, apesar de não ser bem definida, existem dois mecanismos que levam à disfunção do VE. O principal mecanismo é o aumento das catecolaminas que estimulam os receptores β adrenérgicos do

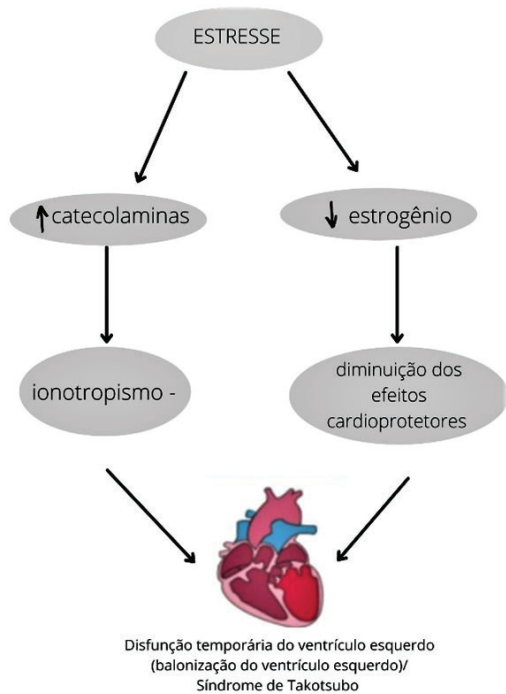
Tabela 1: Pacientes submetidos a transplante hepático que apresentaram Síndrome de Takotsubo no pós-operatório

Autor/ Ano	Sexo	Doença Hepática	Apresentação da Síndrome de Takotsubo	Diagnóstico	Tratamento	Evolução
Reddy et al. 2018	F	Hepatite B	Hipotensão	ECO hipocinesia global do VE	BIA	Recuperação total
Maestas et al. 2019	F	Hepatite C	LRA e dispneia	ECO diminuição da FE e hipocinesia	Medicação de IC	Recuperação total
	M	Hepatite C	Hipotensão	ECO diminuição FE e dilatação de VE	Medicação para hipotensão	Recuperação total
	F	Hepatite C	Dispneia	ECO diminuição da FE e hipocinesia	Beta Bloqueador	Recuperação total
	F	Cirrose alcoólica	Hipotensão	ECO diminuição da FE e hipocinesia	BIA	Óbito
	M	Cirrose alcoólica	Hipotensão	ECO diminuição da FE e hipocinesia	Suporte com beta-bloqueador	Recuperação total
	M	Esteato hepatite não alcoólica	Choque cardiogênico	ECO diminuição da FE e alargamento de VE	Suporte pressórico	Recuperação total
Bedanova et al. 2013	F	Hepatite A	Instabilidade hemodinâmica grave	ECO disfunção sistólica e acinesia do VE / ECG inversão da onda T	BIA	Recuperação total
Galván et al. 2018	M	Cirrose alcoólica	Hipotensão com fibrilação atrial	ECO ventrículos dilatados e diminuição da FE	BIA	Recuperação total
	M	Cirrose alcoólica	LRA	ECO hipocinesia grave de VE	BIA	Recuperação total
	F	Cirrose alcoólica	Taquipneia e oligúria	ECO diminuição da FE e acinesia do ápice	BIA	Recuperação total
	M	Hepatite C e cirrose alcoólica	Hipóxia e dispneia	ECO hipocinesia global	BIA	Óbito
	M	Hepatite C, carcinoma hepatocelular e cirrose alcoólica	Hipotensão e hipóxia	ECO hipocinesia global	Dispositivo de assistência vascular percutânea	Recuperação total
	M	Hepatite C, carcinoma hepatocelular e cirrose alcoólica	Hipotensão, hipóxia, acidose	ECO balão apical do VE	Dispositivo de assistência vascular percutânea	Recuperação total
Anders et al. 2011	M	Cirrose alcoólica	Choque cardiogênico	ECG com sinal de isquemia cardíaca/ ECO acinesia do segmento apical do VE	BIA associado a noradrenalina e dobutamina	Recuperação total
Vachiat et al. 2016	M	Cirrose alcoólica	Disfunção aguda do VE	ECO balão apical do VE e hiper contratilidade basal	Dispositivo de assistência ventricular esquerda percutânea	Recuperação total
Luu et al. 2020	M	Esteato-hepatite não alcoólica	Bradipneia, letargia e taquicardia sinusal	ECO hipocinesia global e diminuição da FE/ ECG elevação de ST	Suporte inotrópico	Recuperação total
L.J. Tachotti Pires et al. 2012	F	Colangite esclerosante primária	Parada cardíaca com assistolia	ECO diminuição de FE e hipocinesia	Droga vasoativa (norepinefrina e dobutamina)	Recuperação total
	M	Síndrome Budd-Chiari	Choque cardiogênico	ECO diminuição da FE e acinesia	Droga vasoativa (norepinefrina e dobutamina)	Óbito
Harika et al. 2014		Hemocromatose	Taquicardia ventricular	ECO acinesia/ ECG inversão da onda T/ Cateterismo normal	Amiodarona, norepinefrina e vasopressina	Recuperação total
Biondi et al. 2018	F	Cirrose criptogênica	Choque cardiogênico	ECO hipocinesia difusa e discinesia de ápice/ ECG normal	ECMO	Recuperação total

ECO: ecocardiograma; FE: fração de ejeção; BIA: balão intra-aórtico; LRA: lesão renal aguda; VE: ventrículo esquerdo; ECMO: oxigenação por membrana extracorpórea; ECG: eletrocardiograma; IC: insuficiência Cardíaca

coração que causam o ionotropismo negativo, resultando na disfunção do VE. O outro mecanismo é a redução do estrogênio, que é responsável por efeitos cardioprotetores.⁶ (Figura 2)

Figura 2: Representação adaptada da fisiopatologia da Síndrome de Takotsubo (Aniskevich et al)



Associado ao quadro clínico, o paciente com STK pode apresentar aumento das enzimas cardíacas, principalmente a troponina. Embora não sejam de padrão ouro, o ecocardiograma (ECO) oferece vantagens frente ao eletrocardiograma (ECG), visto que o primeiro identifica uma hipocinesia ou acinesia do ventrículo esquerdo com diminuição da fração de ejeção, enquanto o segundo sugere uma isquemia miocárdica. O exame padrão ouro para diagnosticar a STK é a angiografia coronariana. O diagnóstico de STK pode ser dado pela presença dos quatro critérios clínicos de Mayo.⁷ (Fig. 3)

Figura 3: Critérios de Mayo (Vitin et al)

Hipocinesia, acinesia ou discinesia transitória dos segmentos médios do ventrículo esquerdo, com ou sem envolvimento apical; as anormalidades do movimento da parede regional estendem-se além de uma única distribuição vascular epicárdica; um gatilho estressante está frequentemente, mas nem sempre presente.
Ausência de doença coronariana obstrutiva ou evidência angiográfica de ruptura aguda da placa.
Novas anormalidades eletrocardiográficas (elevação do segmento ST e/ou inversão da onda T) ou elevação modesta da troponina cardíaca.
Ausência de: Feocromociloma e Miocardite

A cirurgia de TxH ocasiona grande estresse fisiológico ao paciente, fazendo com que se torne susceptível a desencadear a STK.⁵ Tendo em vista que o ambiente cirúrgico por si só conduz a um estresse emocional (relacionado ao medo da cirurgia e da anestesia), há alguns casos descritos na literatura de STK no período pré-operatório. O transplante hepático ocasiona maior estresse cardiovascular devido à instabilidade hemodinâmica, perda substancial de sangue e manipulação vascular (clampeamento e reperfusão do enxerto), o que leva aos pacientes submetidos ao TxH maior risco de desenvolver STK. Além disso, pacientes com cirrose já demonstram uma resposta ventricular comprometida ao estresse, cardiomiopatia cirrótica, o que pode aumentar as complicações cardiovasculares nesses pacientes quando expostos a estresse emocional ou metabólico.⁸

A STK pode ser vista no pré-operatório, no intraoperatório e no pós-operatório, sendo mais comum após TxH. A apresentação da STK associada ao TxH é diversa, e pode ser devido à indução anestésica, reperfusão do enxerto, hipotensão, hipóxia e ao não retorno do nível de consciência. Desencadeada tanto no intraoperatório como no pós-operatório, a STK deve fazer parte da lista de diagnóstico diferencial de complicação cardiovascular pós-TxH.

A avaliação do paciente com descompensação hemodinâmica é realizada com os seguintes exames: ECG e ECO. A alteração do segmento ST pode estar ou não presente no ECG; já o ECO evidencia uma diminuição da fração de ejeção associada a uma hipocinesia ou acinesia do ventrículo esquerdo compatível com STK.⁹⁻¹¹

A importância de considerar o diagnóstico de STK nas hipóteses formuladas tem como objetivo evitar suas complicações, tendo em vista que o choque cardiogênico é a mais prevalente.^{12-14,15} Entretanto, não se pode esquecer as demais complicações como: acidente vascular cerebral, arritmia, formação de trombo na artéria hepática, obstrução da via de saída do ventrículo esquerdo, pericardite com derrame e ruptura da parede ventricular.

Uma complicação rara e preocupante na associação STK e TxH é a trombose de artéria hepática, que é descrita em poucos casos, mas com repercussões desastrosas, incluindo a perda do enxerto e morte do paciente. O tromboembolismo foi diagnosticado em 4% dos pacientes com STK.¹ Tendo em vista a hiperpercoagulabilidade da STK ser justificada pelos altos níveis de catecolaminas que podem desencadear vasoconstricção, ativação plaquetária e outros efeitos protrombóticos. Os pacientes que apresentaram trombose da artéria hepática não possuíam fator de

risco, sendo a STK fator precipitante para formação do trombo.

O manejo do paciente pós-TxH com STK ainda não é bem estabelecido, mas há algumas estratégias descritas na literatura. A conduta inicial para o baixo débito cardíaco é o uso de diurético, terapia inotrópica e vasopressores. Alguns tratamentos invasivos podem vir a ser usados na falha do tratamento clínico, que são: balão intra-aórtico (BIA), dispositivos de assistência ventricular esquerda e oxigenação extracorpórea (ECMO).^{16,17} A conduta a ser implementada depende do estado hemodinâmico do paciente e dos recursos disponíveis no hospital.

Os métodos para diagnóstico e a conduta de tratamento do paciente pós-TxH com STK ainda são generalizados

e semelhantes ao manejo da STK na população geral. São necessários mais estudos sobre a STK em pacientes após transplante hepático.

CONCLUSÃO

Os pacientes submetidos ao TxH podem vir a desencadear STK mesmo sem fatores de risco prévio, tendo apenas a presença de um fator estressor como a realização da cirurgia, por exemplo. Portanto deve-se atentar para a possibilidade de STK quando identificada uma insuficiência cardíaca no paciente que foi submetido ao transplante hepático sem história prévia de doença cardiovascular.

ABSTRACT

Liver transplantation (TxH) is the only effective treatment for terminal liver disease, whether chronic, subacute or acute. The surgical procedure of liver transplantation, the largest current surgery in the human body contributes to the increase of catecholamine concentrations, favoring the occurrence of Takotsubo Syndrome (STK), which is a transient dysfunction of the left ventricle caused by an increase of catecholamines during events of high physiological stress. The importance of considering the diagnosis of STK in the hypothesis formulated for hemodynamic decompensation aims to avoid its complications, especially cardiogenic shock. The management of post-TxH patients with STK is not well established, but there are some strategies described in the literature. The knowledge of the underlying cause for the complications gives greater efficacy to the therapeutic measures to be chosen, providing good evolution to the TxH receptors with STK.

Keywords: Liver Transplantation; Takotsubo Cardiomyopathy; Shock, Cardiogenic.

REFERÊNCIAS

1. Mukhtar A, Moharam H, Sarhan K, Hosni H, Salah M. Liver Transplantation Using Dexmedetomidine in a Patient with a History of Takotsubo Cardiomyopathy. *A A Case Rep*. 2016;6(1):14-16.
2. Galván NT, Kumm K, Kueht M, et al. Mending a Broken Heart: Treatment of Stress-Induced Heart Failure after Solid Organ Transplantation. *J Transplant*. 2018;2018:9739236.
3. Vachiat A, McCutcheon K, Mahomed A, et al. Takotsubo cardiomyopathy post liver transplantation. *Cardiovasc J Afr*. 2016;27(5):e1-e3.
4. Luu LA, Rawashdeh B, Goldaracena N, et al. Hepatic Artery Thrombosis and Takotsubo Syndrome After Liver Transplantation - Which Came First?. *Am J Case Rep*. 2020;21:e920263. Published 2020 Apr 14.
5. Bedanova H, Orban M, Nemec P. Postoperative left ventricular apical ballooning: Transient Takotsubo cardiomyopathy following orthotopic liver transplantation. *Am J Case Rep*. 2013;14:494-7. Published 2013 Nov 21.
6. Aniskevich S, Chadha RM, Peiris P, et al. Intra-operative predictors of postoperative Takotsubo syndrome in liver transplant recipients-An exploratory case-control study. *Clin Transplant*. 2017;31(11):10.1111/ctr.13092.
7. Vitin AA, Azamfirei L, Tomescu D. Perioperative Stress-Induced (Takotsubo) Cardiomyopathy in Liver Transplant Recipients. *J Crit Care Med (Targu Mures)*. 2018;4(2):56-63. Published 2018 Apr 1.

8. Can MG, Özer A, İyigün M, Gökay BV, Emiroğlu R. Takotsubo Cardiomyopathy Resulting in Cardiac Arrest in a Patient Undergoing Liver Transplantation. *Transplant Proc.* 2017;49(10):2392-4.
9. Eagle SS, Thompson A, Fong PP, et al. Takotsubo cardiomyopathy and coronary vasospasm during orthotopic liver transplantation: separate entities or common mechanism?. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2010;24(4):629-32.
10. Vitin AA, Pennington MW, Bowdle TA, et al. Stress (Takotsubo) Cardiomyopathy During Liver Transplantation: Case Study and Literature Review. *Transplant Proc.* 2018;50(1):211-6.
11. Harika R, Bermas K, Hughes C, Al-Khafaji A, Iyer M, Wallace DJ. Cardiac arrest after liver transplantation in a patient with takotsubo cardiomyopathy. *Br J Anaesth.* 2014;112(3):594-5.
12. Elapavaluru S, Gologorsky A, Thai N, et al. Perioperative Stress Cardiomyopathy in Simultaneous Liver and Kidney Transplantation: A Call for Early Consideration of Mechanical Circulatory Support. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2017;31(1):248-53.
13. Tachotti Pires LJ, Cardoso Curiati MN, Vissoci Reiche F, et al. Stress-induced cardiomyopathy (takotsubo cardiomyopathy) after liver transplantation-report of two cases. *Transplant Proc.* 2012;44(8):2497-500.
14. Maestas C, Lazkani M, Sultan M, Kolli G, Sheikh M, Cherukuri M. Severe takotsubo cardiomyopathy following orthotopic liver transplantation: A case series. *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* 2019;43(4):e48-e53.
15. Reddy RV, Agarwal S, Choudhary V, Singhal AK. Reverse stress cardiomyopathy post-liver transplant needing mechanical circulatory support. *Indian J Anaesth.* 2018;62(12):988-90.
16. Anders MM, Comignani PD, Couce R, et al. Takotsubo Cardiomyopathy: A Cardiac Syndrome Mimicking Acute Myocardial Infarction in a Liver Transplant Recipient. *Cardiol Res.* 2011;2(2):82-5.
17. Biondi RS, Barzilai VS, Watanabe ALC, Ferreira GSA, Atik FA. Use of extracorporeal membrane oxygenation for treating acute cardiomyopathy after liver transplantation: a case report. *Uso de oxigenação por membrana extracorpórea para tratamento de miocardiopatia aguda após transplante hepático: relato de caso. Rev Bras Ter Intensiva.* 2018;30(2):233-6.