



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR  
Ciências da Saúde

# **Miocardiopatia de Takotsubo: O Estado da Arte**

**Sofia Reynolds Pereira**

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em

**Medicina**

(Ciclo de estudos integrado)

Orientador: Prof. Doutor Luís Bronze

**Covilhã, Novembro de 2017**

## Dedicatória

Aos meus Pais, o meu grande suporte, pelos valores que me transmitiram ao longo da minha vida, pelo amor e apoio incondicional, pelo exemplo de força e dedicação e por terem sempre acreditado nas minhas capacidades, e me incentivarem a ir mais além. Obrigada Pais.

## Agradecimentos

Às amigas da Madeira, pela amizade, carinho, suporte e espírito de entreaajuda inquestionáveis.

Aos amigos da Covilhã, por todos os momentos que colecionamos ao longo destes 6 anos, pelo apoio, pelas gargalhadas e boa disposição que preencheram os nossos dias.

Ao Prof. Doutor Luís Bronze, que gentilmente aceitou ser meu orientador. A minha gratidão pela simpatia, disponibilidade, dedicação e apoio. Pela preciosa ajuda na orientação científica e revisão crítica do texto.

## Resumo

Nos últimos 25 anos, a Síndrome de Takotsubo emergiu como uma apresentação relevante de lesão miocárdica aguda, caracterizada por uma falha distinta regional na contracção ventricular, normalmente acompanhada por uma significativa redução na fracção de ejeção ventricular esquerda, sendo tipicamente reversível.

Identificada primariamente por cientistas Japoneses em 1991, esta patologia foi designada Takotsubo devido à sua apresentação característica no ecocardiograma, semelhante ao vaso usado para pescar polvos. Takotsubo é uma síndrome que mimetiza o enfarte agudo do miocárdio, na ausência de doença arterial obstrutiva coronária epicárdica, de forma a explicar o grau de anormalidade na motilidade da parede ventricular. Usualmente, mais comum nas mulheres idosas, esta condição é, geralmente, desencadeada por situações inesperadas de stress emocional ou físico, estando associada a alterações no eletrocardiograma e ligeira elevação nos biomarcadores cardíacos.

O mecanismo fisiopatológico ainda não está claro, mas acredita-se que uma alta concentração circulante de catecolaminas provoca uma disfunção aguda da microcirculação coronária e do metabolismo dos cardiomiócitos, levando a um atordoamento transitório do miocárdio. As recorrências são raras e julga-se que o prognóstico a longo prazo é bom. O tratamento durante a fase aguda é principalmente sintomático. Não há consenso quanto à terapêutica a longo prazo para a Síndrome de Takotsubo.

## Palavras - chave

Síndrome de Takotsubo, Cardiomiopatia de stress, Balão apical, Sistema nervoso simpático.

## Abstract

In the last 25 years, the Takotsubo Syndrome has emerged as an important form of acute myocardial injury characterized by distinctive regional left ventricular contraction failure, often with marked reduction of left Ventricular ejection fraction, and is typically completely reversible.

First identified by Japanese scientists in 1991, this disorder was named for the distinctive echocardiogram's resemblance to traditional takotsubo, or octopus fishing pots. Takotsubo is a syndrome that mimics an acute myocardial infarction in absence of obstructive epicardial coronary artery disease to explain the degree of the wall motion abnormalities. Typically more common in the elderly women, this condition is usually triggered by unexpected emotional or physical stress situations, and is associated with electrocardiogram abnormalities and slight elevation of cardiac biomarkers.

The pathophysiological mechanism is not clear yet, but it is believed that a high circulating concentration of catecholamines causes an acute dysfunction of the coronary microcirculation and metabolism of cardiomyocytes, leading to a transient myocardial stunning. Recurrences are rare and it is thought that the long-term prognosis is good. Treatment during the acute phase is mainly symptomatic treatment. There is no consensus regarding long-term management of Takotsubo Syndrome.

## Keywords

Takotsubo Syndrome, Stress cardiomyopathy, Apical Ballooning, Sympathetic nervous system.

# Índice

Introdução.....	1
Objectivos.....	2
Metodologia.....	3
Perspectiva Histórica.....	4
Epidemiologia.....	5
Nomenclatura.....	6
Factores de Risco.....	7
Classificação.....	10
Patofisiologia.....	12
EVIDÊNCIA QUE SUPORTA O PAPEL CENTRAL DO SISTEMA NERVOSO SIMPÁTICO NA ACTIVAÇÃO DA SÍNDROME DE TAKOTSUBO.....	12
PATOLOGIA CONSIDERADA EM DUAS FASES.....	12
ESPASMO CORONÁRIO MULTIVASCULAR AGUDO.....	14
ACÇÃO DIRETA DAS CATECOLAMINAS NOS MIÓCITOS.....	14
VARIÇÕES NA PÓS-CARGA VENTRICULAR.....	16
Histologia.....	18
Apresentação clínica.....	19
Diagnóstico.....	21
EAM VS. Síndrome de Takotsubo.....	26
Tratamento.....	30
Prognóstico.....	32
Conclusão.....	34
Bibliografia.....	35

# Lista de Figuras

Figura 1 .....	7
Figura 2 .....	13
Figura 3 .....	17
Figura 4 .....	23

# Lista de Tabelas

Tabela 1 .....	10
Tabela 2 .....	21
Tabela 3 .....	29

## Lista de acrónimos

VE	Ventrículo esquerdo
VD	Ventrículo Direito
STEMI	Enfarte agudo com elevação do segmento ST
NSTEMI	Enfarte agudo sem elevação do segmento ST
DCA	Doença arterial coronária
SCA	Síndrome coronária aguda
ST	Síndrome de takotsubo
EAM	Enfarte agudo do miocárdio
B2AR-Gi	Receptor B2 adrenérgico acoplado à proteína G inibitória
B1AR-Gs	Receptor B1 adrenérgico acoplado à proteína G estimulatória
PKA	Proteína quinase
C AMP	Monofosfato cíclico de adenosina
GRK	Quinase acoplada a proteína G
Gi	Proteína G inibitória
Gs	Proteína G estimulatória
SERCA2	Ca <sup>2+</sup> -ATPase do Reticulo Sarcoplasmático
TIMP-3	mRNA dos inibidores teciduais das metaloproteinases -3
BNP	Péptido natriurético tipo B
NT-proBNP	Porção N-terminal do péptido natriurético tipo B
LVEF	Fracção de ejeção ventricular esquerda
RM	Ressonância Magnética
LVAD	Dispositivo de assistência ventricular esquerda
ECMO	Oxigenação por membrana extracorpórea
FA	Fibrilhação auricular

# Introdução

Nos últimos 25 anos, uma nova síndrome cardíaca caracterizada por disfunção ventricular esquerda transitória, tem vindo a ser documentada com maior frequência em várias partes do Mundo. Esta entidade é usualmente referida como Síndrome de Takotsubo, devido à apresentação do ventrículo esquerdo na ventriculografia. Na sístole ventricular o coração apresenta o formato de um Takotsubo - um pote com colo estreito e fundo redondo que é usado como armadilha para capturar polvos no Japão. Deste modo é, também, designada por cardiomiopatia de Takotsubo, cardiomiopatia induzida por stress, Síndrome do balão apical e Síndrome do coração partido no contexto de luto.

Os primeiros relatos sobre esta doença ocorreram na década de 90 com um grupo japonês, que observou os achados típicos da doença, em mulheres de meia-idade após acentuado grau de stress emocional (1).

A Síndrome de Takotsubo é uma condição cardíaca com quadro clínico semelhante ao Enfarte agudo do miocárdio (EAM), com dor torácica, alterações nos marcadores de necrose miocárdica e comprometimento segmentar do ventrículo esquerdo (VE), porém, sem doença arterial coronária (DAC) significativa no cateterismo cardíaco.

Em relação aos factores desencadeantes podem ser psicológicos, bem como fisiológicos, incluindo doença de outro sistema, choque ou stress emocional. A sua prevalência é maior em mulheres pós-menopausa. A Síndrome de Takotsubo é classificada tanto como cardiomiopatia primária ou adquirida pela *American Heart Association*, e como uma cardiomiopatia não classificada pela *European Society of Cardiology* (2).

O mecanismo patofisiológico preciso ainda não é conhecido. A hipótese mais suportada baseia-se no efeito tóxico resultante do excesso de catecolaminas e hiperatividade do sistema nervoso. Actualmente, devido à falta de guidelines relativamente ao diagnóstico, tratamento e follow-up, os pacientes com Síndrome de Takotsubo são frequentemente tratados como se apresentassem uma síndrome coronária aguda acompanhante de insuficiência cardíaca. Estratégia que pode ser mais nociva do que benéfica (3). De acordo com múltiplos estudos, aproximadamente 2% de todos os pacientes que recorreram ao hospital com suspeita de SCA (síndrome coronária aguda), foram, eventualmente, identificados com síndrome de Takotsubo (2).

A literatura publicada acerca desta patologia consiste, essencialmente, em reportagens de casos, cohorts observacionais e dados reunidos a partir dos sistemas de registo nacional relativos à Síndrome de Takotsubo.

## Objectivos

O presente trabalho tem como objectivo a revisão da informação mais recente e relevante acerca da Miocardipatia de Takotsubo. Esta patologia, cada vez mais documentada, apresenta um quadro clínico muito semelhante ao Enfarte agudo do miocárdio, tornando o diagnóstico diferencial um árduo desafio para os clínicos. Para um melhor enquadramento do tema, são abordados conceitos clínicos, diagnósticos, terapêuticos e prognósticos relativos à condição cardíaca.

## Metodologia

Para a realização desta revisão bibliográfica, efectuou-se uma pesquisa na base de dados *Pubmed*, de Maio a Agosto de 2017, com as seguintes palavras - chave: Takotsubo Syndrome, Stress cardiomyopathy, Apical Ballooning, Sympathetic nervous system, cardiomyopathies, acute ventricular dysfunction. Foram considerados essencialmente os artigos publicados nos últimos 10 anos (a partir de 2007) nas línguas “Inglês” e “Português”. Da análise dos artigos encontrados foi efectuada uma revisão descritiva da epidemiologia, características clínicas, fisiopatologia, tratamento e prognóstico da Síndrome de Takotsubo.

## Perspectiva Histórica

Uma takotsubo é uma armadilha em forma de pote com colo estreito e fundo redondo, usada para capturar polvos no Japão, mais especificamente, no canal de Akashi na província de Hyogo e nas ilhas do mar de Seto, durante vários séculos.

Em 1990, o termo *Takotsubo* foi, primeiramente descrito, na literatura médica pelo Dr. Hikaru Sato, no Hospital central de Hiroshima. O título do artigo, em inglês, foi intitulado de “tako-tsubo-like left ventricular dysfunction”. Em 1991, o Dr. Note, um dos colegas do Dr. Sato, apresentou um estudo chamado “Myocardial stunning due to simultaneous multivessel coronary spasm”. Foi o primeiro estudo de série de casos publicado num jornal japonês mas com abstract em inglês. Em 1986, o *New England Journal of Medicine*, apresentou um caso de uma senhora de 44 anos com queixas de dor torácica após stress severo emocional. Presume-se que seja o primeiro caso relativo à Síndrome de Takotsubo relatado fora do Japão. Contudo o nome Takotsubo ou o seu fenómeno ainda não era conhecido (1).

Em 2006, a *American Heart Association* incorporou esta doença dentro da classe das cardiomiopatias adquiridas. Nas últimas décadas a frequência do diagnóstico de Síndrome de Takotsubo tem aumentado. Contudo, o seu diagnóstico na apresentação inicial permanece difícil, devido às similaridades com enfarte agudo do miocárdio com elevação do segmento ST (STEMI). Razão pela qual faz parte do diagnóstico diferencial de SCA (4).

## Epidemiologia

Apesar de inicialmente descrita no Japão, a Síndrome de Takotsubo tem sido reconhecida em várias partes do globo. A maior análise de coorte reportada é oriunda da *Nationwide Inpatient Sample* (NIS) nos Estados Unidos. Em 2008, Leshmukh e colegas analisaram os dados provenientes da NIS relativos a 6,837 pacientes com Síndrome de Takotsubo. Eles confirmaram o que se já tinha vindo a verificar em outras análises de coorte, as mulheres na pós menopausa são o grupo mais afetado - aproximadamente 90% dos pacientes com Síndrome de Takotsubo no coorte da NIS tinham idade  $\geq 50$  anos e 90% eram mulheres. Além do mais, 70% dos pacientes eram da raça caucasiana, e só 1% era da raça asiática, confirmando-se que não é uma patologia restrita à população japonesa (2).

Contudo, à medida que a consciência em relação a esta patologia aumenta, o número de casos reportados em pacientes mais novos aumentou também, incluindo uma menina de 2 anos com uma neoplasia e mulheres na pré - menopausa durante a gravidez. (5)

Síndrome de Takotsubo, antigamente vista como muito rara no sexo masculino, actualmente os Homens constituem 10% dos casos, mais comumente relacionada com stress físico. Kurisu et al, no seu estudo, concluíram que nos pacientes masculinos, a síndrome de Takotsubo, ocorria, principalmente, durante ou após tratamento médico ou exame médico. Como resultado, a incidência de aparecimento em meio hospitalar é maior em pacientes do sexo masculino em relação ao feminino. Facto que sugere o stress físico mais fortemente relacionado com o sexo masculino. Quando os doentes se apresentam criticamente instáveis, ou sedados, impossibilita-os de queixarem-se das dores de peito. Devido a estas características, a Síndrome de Takotsubo é diagnosticada mais tarde nos homens. Uma possível razão para explicar porquê que a incidência da elevação do segmento ST é mais baixa e a incidência da inversão da onda T é maior nos pacientes masculinos. Apesar de não haver diferença significativa (6).

Um factor stressante como desencadeante implica que a Síndrome de Takotsubo tenha um componente ambiental forte. Apesar de a doença não ser considerada uma cardiomiopatia genética primária, diversos estudos têm explorado a possibilidade da existência de factores de risco genéticos. Schultz et al num estudo em que seguiram 115 pacientes suecos desde janeiro 2005 a janeiro de 2010 evidenciaram uma predisposição étnica. Em 3 famílias suecas estudadas, familiares próximos desenvolveram a Síndrome de Takotsubo (7).

Aproximadamente 2% de todos os pacientes (10% especialmente nas mulheres) que se apresentem ao hospital com suspeita de SCA são, em última análise, diagnosticadas com Síndrome de Takotsubo (2).

## Nomenclatura

Em 2006, a *American Heart Association* reconheceu, formalmente, a cardiomiopatia de Takotsubo como uma cardiomiopatia adquirida e o número de citações relativas a esta patologia aumentou dramaticamente durante a última década, de 8 (em 2003) para 246 (em 2013) e, actualmente, para cerca de 2,000 publicações (5).

Ao longo do tempo, esta patologia adquiriu diversas denominações (ex. Síndrome do balão apical, Cardiomiopatia de ampula, Cardiomiopatia relacionada com stress, Síndrome do coração partido), com o intuito de descrever a forma não usual do ventrículo esquerdo no final da sístole e a sua relação com eventos stressantes desencadeantes (5).

A expressão cardiomiopatia é considerada inapropriada, visto que a Síndrome de Takotsubo é, em geral, caracterizada por disfunção ventricular esquerda transitória e não por uma doença primária do miocárdio, o que é típico das miocardiopatias. Adicionalmente, a completa recuperação dos pacientes e a baixa taxa de eventos cardíacos adversos no follow-up sugere que esta patologia é diferente de uma cardiomiopatia primária. Além do mais, o termo “balão apical” é enganador, dado que 20% dos pacientes apresentam a forma mesoventricular, basal, ou focal. Tendo em conta a primeira descrição e reconhecimento pelos cardiologistas japoneses, o termo Síndrome de Takotsubo parece mais apropriado (8).

## Factores de Risco

Factores agressores psicológicos, assim como físicos, estão bem presentes no nosso dia a dia, contudo só um pequeno número de indivíduos desenvolve a Síndrome de Takotsubo, sugerindo a existência de factores de risco que tornam certos indivíduos susceptíveis. Se aceitarmos a premissa que a estimulação simpática é central na patogénese, todas as condições que aumentem a resposta stressante simpática e/ou aumentem a sensibilidade às catecolaminas por parte dos miócitos e microcirculação são consideradas condições de risco.

Previamente, pensava-se que um evento dramático e um incremento significativo nas catecolaminas era necessário para precipitar a Síndrome. Actualmente, reconhece-se que a Síndrome de Takotsubo pode surgir na presença de eventos stressantes menores ou mesmo sem causa aparente (9).

Este fenómeno pode ser explicado pela teoria que a intensidade da estimulação simpática necessária para causar a Síndrome é inversamente proporcional ao número de factores de risco que um indivíduo possui, que possa aumentar o tonus simpático e/ou aumentar a sensibilidade às catecolaminas (9).

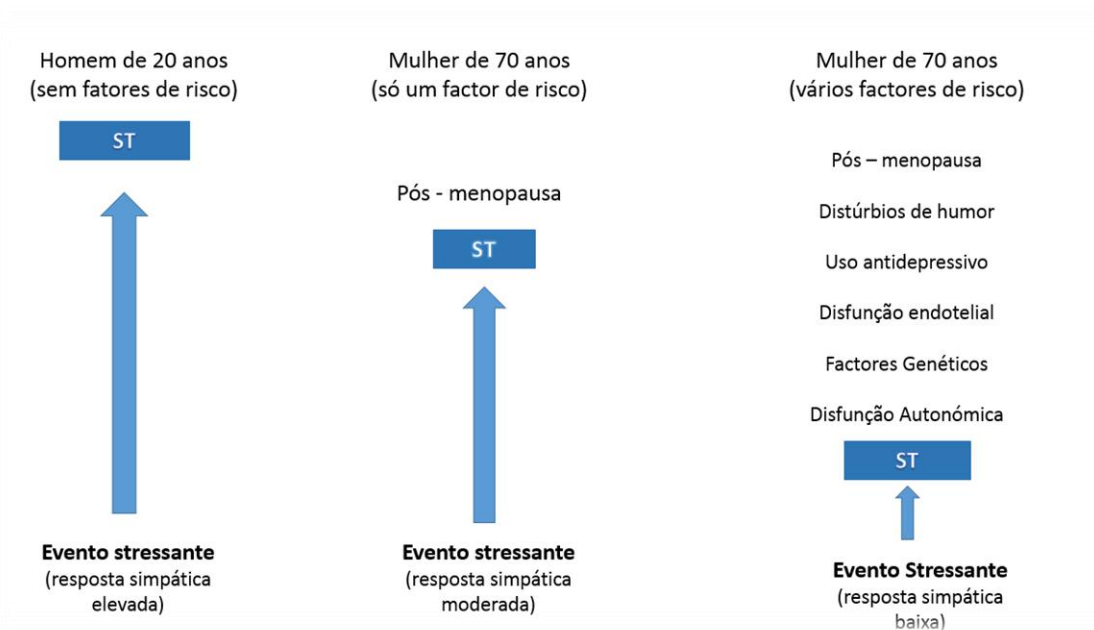


Fig.1 - Modelo que explica como a ST pode ser precipitada por eventos stressantes de variáveis intensidades. A intensidade do stress necessário para precipitar a síndrome clínica depende dos factores de risco individuais, que influenciam a produção de catecolaminas e/ou a sensibilidade dos miócitos e circulação microvascular à estimulação simpática. Um indivíduo sem factores de risco significantes (homem jovem) vai requerer uma maior libertação de catecolaminas para precipitar a síndrome do que uma mulher na pós menopausa com diversos factores de risco presentes.

### **Factores Hormonais**

A significativa preponderância da Síndrome de Takotsubo em mulheres pós menopausa sugere a existência de um mecanismo patogénico hormonal. É do nosso conhecimento que as hormonas femininas têm influência no sistema nervoso autónomo. Com o envelhecimento, o tônus vagal cardíaco diminui, assim como a sensibilidade dos barorreceptores, aumentando a estimulação do sistema nervoso simpático. As mulheres na faixa da pós menopausa têm uma resposta diminuída aos  $\beta$ -adrenorreceptores e uma resposta aumentada aos  $\alpha_1$  - adrenorreceptores. Desta forma, o sistema nervoso simpático substitui a actividade parassimpática como principal regulador do sistema cardiovascular na mulher pós menopausa, tornando-as susceptíveis à ST (9).

O estrogénio tem um papel importante no tônus vasomotor, através da sua influência positiva na actividade da óxido nítrico sintetase no endotélio e, existem evidências clínicas, que o estrogénio consegue atenuar a vasoconstrição mediada por catecolaminas (4).

Ueyama *et al* comprovaram que a redução na função do VE era maior em ratos que tinham sido submetidos a ooforectomia do que em ratos que recebiam suplementos de estradiol (4). É do nosso conhecimento que os miócitos expressam receptores de estrogénio alfa e estrogénio beta. De acordo com Ueyama *et al*, o estrogénio estimula a transcrição de factores cardioprotectores, como a proteína de choque térmico e péptido natriurético atrial e, por sua vez, protege contra os efeitos nefastos das catecolaminas, excesso de cálcio e stress oxidativo.

### **Transtornos de humor/Ansiedade**

Existe uma elevada prevalência de transtornos de humor e ansiedade nos pacientes com ST. Summers e colegas, num estudo caso-control retrospectivo, demonstraram que 68% dos pacientes com ST tinham depressão ou ansiedade, e que a prevalência destas patologias era maior do que no grupo de pacientes com enfarte do miocárdio. Doentes severamente deprimidos têm uma libertação exagerada de noradrenalina perante stress emocional e uma diminuição da sua recaptação. Adicionalmente, antidepressivos, como inibidores selectivos da recaptação de noradrenalina, podem facilitar o atordoamento do miocárdio, através da subida na concentração local de catecolaminas (9).

### **Medicação**

Medicações tomadas cronicamente que aumentem o tônus basal simpático podem predispor os indivíduos a ST. Diversas medicações com efeitos simpaticomiméticos estão associadas a um maior risco, incluindo antidepressivos, agonistas dos receptores  $\beta_2$  e descongestionantes (9).

### **Disfunção autonómica crónica**

Mulheres com história de ST demonstram hiper-reatividade das catecolaminas em resposta a um stress emocional ou exercício físico quando comparadas com controles saudáveis. A disfunção autonómica em mulheres, que recuperaram totalmente do episódio de ST, foi estudada por Norcliffe-Kaufmann e colegas. Comparativamente, com sujeitos saudáveis emparelhados, mulheres que tinham passado de ST exibiam respostas simpáticas exageradas a eventos emocionalmente ou hemodinamicamente stressantes, com modulação parassimpática cardíaca suprimida, mesmo anos após o evento index. Factos que sugerem que indivíduos com passado de ST podem possuir um desequilíbrio simpático/parassimpático crónico, tornando-os vulneráveis à estimulação simpática aguda (10).

### **Disfunção endotelial inerente**

Vários estudos já verificaram que pacientes que possuem ST podem ter disfunção endotelial inerente e desregulação crónica do tónus vasomotor. Martin e colegas (11), através da tonometria arterial periférica, avaliaram a função endotelial em sujeitos com passado de ST, submetidos a testes de stress mental. Em contraste com o grupo controle de mulheres na pós menopausa, estes sujeitos demonstraram aumento da produção de catecolaminas, vasodilatação vascular comprometida e vasoconstrição aumentada. Patel e colegas (12) mostraram disfunção microvascular severa com infusão intracoronária de acetilcolina, através de Doppler intracoronário, em mulheres que tinham recuperado totalmente da ST. Todos estes estudos sugerem que indivíduos com disfunção endotelial e microvascular crónica podem estar mais vulneráveis à estimulação simpática durante períodos de stress.

### **Factores Genéticos**

Certos polimorfismos dos receptores  $\alpha$  e  $\beta$  adrenérgicos estão associados ao atordoamento do miocárdio de origem neurogénica, que ocorre como sintoma de hemorragia subaracnóideia e tem uma fisiologia sobreponível à da ST. (4) Apesar dos polimorfismos dos adrenorreceptores ainda não terem sido identificados em pacientes com ST, pacientes com esta patologia demonstraram um polimorfismo L41Q da proteína G ligada ao receptor (GRK5), mais frequentemente comparativamente ao grupo controle.(9) Polimorfismos L41Q da GRK5 respondem à estimulação catecolaminérgica e atenuam a resposta dos  $\beta$  - adrenorreceptores. A dilatação do VE em forma de balão, pela estimulação das catecolaminas, pode ocorrer devido ao efeito inotrópico negativo da dissociação do  $\beta$  - receptor ou isquémia pelo desequilíbrio entre a vasoconstrição arterial coronária provocada pelo  $\alpha_1$  - adrenérgico e vasodilatação pelo  $\beta$  - receptor.(4)

Pacientes com ST, normalmente, têm poucos factores de risco associados com DAC, como diabetes, tabaco, colesterol alto e hipertensão arterial (13).

## Classificação

**Síndrome de Takotsubo primária:** na Síndrome de Takotsubo primária, os sintomas cardíacos agudos são a razão primária para procurar cuidados de saúde. Estes pacientes podem apresentar ou não desencadeantes explícitos stressantes (frequentemente emocionais). Potenciais condições médicas co-existentes podem ser factores de risco predisponentes, mas não são a razão primária do aumento das catecolaminas. Estes casos podem ser considerados Síndrome de Takotsubo primária, e o seu tratamento baseia-se nas complicações da doença (14).

**Síndrome de Takotsubo secundária:** um número considerável de casos ocorre em pacientes já hospitalizados por outras razões, como, médica, cirúrgica, anestésica, obstétrica ou psiquiátrica. Nestes pacientes, a súbita activação do sistema nervoso simpático ou o aumento das catecolaminas despoleta a ST, como uma complicação da doença primária ou do seu tratamento. O seu tratamento deve ser direccionado para a causa primária, que despoletou a síndrome, sendo não só focado na ST e nas suas complicações (14). Exemplos de condições médicas que foram reportadas como desencadeantes da síndrome estão listadas na tabela 1.

**Tabela 1 - Desencadeantes para Síndrome de Takotsubo secundária**

**Endócrino:** Feocromocitoma, tirotoxicose, SIADH, crise de Addison, síndrome neoplasia endócrina múltipla 2A, estado hiperesmolal hiperglicémico, hiponatremia

**Neurologia/cirurgia:**Emergências neurocirúrgicas (hemorragia subaracnoidéia, TCE, lesão na medula espinhal  
Ataque epiléptico, encefalite límbica, AVC isquémico, síndrome da encefalopatia reversível posterior

**Respiratório:** exacerbações agudas da asma ou DPOC, embolismo pulmonar agudo, pneumotórax agudo

**Psiquiátrico:** ataques de ansiedade, eletroconvulsoterapia, síndromes de abstinência

**Gastrointestinal:** colecistite aguda, cólica biliar, pancreatite aguda, diarreia severa

**Cardiológicas:** ecocardiografia com dobutamina, ablação de arritmia por radiofrequência, implantação de pacemaker, fibrilhação ventricular

**Hematológicas:** transfusões de sangue, púrpura trombocitopénica trombótica

**Cirurgia:** vários casos foram reportados durante a indução da anestesia geral ou durante intervenções sob anestesia local.

**Medicação e drogas ilícitas:** injeção de noradrenalina, overdose de nortriptilina, albuterol, abstinência do metoprolol, abuso de cocaína

SIADH - síndrome da secreção inapropriada da hormona anti-diurética TCE – traumatismo crânio-encefálico

### **Variantes Anatômicas**

O primeiro caso descrito da ST descreveu o que é, actualmente, considerado o padrão clássico: anormalidade da motilidade da parede do ventrículo esquerdo com hipocinesia apical e circunferencial mesoventricular mais hipercontratilidade basal. Esta variante típica, com disfunção apical, está presente em 50-80% dos casos (14).

Duas outras variantes também estão presentes: a Takotsubo invertida ou variante basal, em que existe hipocinesia circunferencial basal e hipercontratilidade apical; e a variante mesoventricular esquerda, com hipocinesia circunferencial mesoventricular e hipercontratilidade tanto na base como no ápex. Em ambas estas variantes, a disfunção reversível do VE afecta mais de um território correspondente a uma artéria coronária, normalmente num padrão circunferencial, na ausência de uma artéria coronária “culprit” (14).

Estudos recentes indicam que a ST envolvendo o ventrículo direito deve ser classificada à parte, devido às suas manifestações clínicas extremas. 23 Anormalidades na motilidade da parede do ventrículo direito foram reportadas em 26% dos pacientes com ST, sendo os segmentos mais afetados, o apico-lateral (89%), o antero-lateral (67%) e o segmento inferior (67%) (15).

A ST pode recorrer como uma variante anatômica diferente no mesmo paciente, sugerindo que um indivíduo pode estar susceptível a mais de um subtipo (14).

## Patofisiologia

Apesar do exponencial aumento dos nossos conhecimentos em relação a esta patologia, a nível global, a patofisiologia exata continua pouco compreendida e por esclarecer. Inúmeros mecanismos já foram propostos, contudo a evidência científica sugere que a disfunção contráctil é mediada directamente pelas catecolaminas.

A estimulação simpática é considerada central na patogénese da ST e, actualmente, pondera-se que o seu aumento pode induzir atordoamento transitório do miocárdio através de vários mecanismos, incluindo espasmo das artérias epicárdicas, isquémia devido à disfunção microvascular, directa toxicidade dos miócidos induzida pela sobrecarga de cálcio mediada pelas catecolaminas e através de variações na pós-carga ventricular (2, 9).

### **EVIDÊNCIA QUE SUPORTA O PAPEL CENTRAL DO SISTEMA NERVOSO SIMPÁTICO NA ACTIVAÇÃO DA SÍNDROME DE TAKOTSUBO**

A hipótese que se baseia na precipitação da ST por um incremento na actividade do sistema nervoso simpático é a mais dominante, e pode ser suportada pelas seguintes evidências: (i) frequentemente induzida por stress físico e emocional; (ii) disfunção cardíaca semelhante reportada em pacientes com feocromocitoma. Coupez e colegas determinaram que a incidência de tumores catecolaminérgicos no seu coorte de pacientes com ST era de 7.5%(16), incidência significativamente maior do que tem vindo a ser reportada na população em geral; (iii) desenvolvimento da ST em estudos em que se procedeu à injeção exógena de catecolaminas, como adrenalina e dobutamina. Abraham e colegas demonstraram que as três variantes ventriculares da ST podiam resultar não só de doses, acima da terapêutica, de adrenalina durante procedimentos, mas também de doses standard de dobutamina, tipicamente usada na prática clínica (17); e (iv) administração de  $\alpha/\beta$  - bloqueadores, em modelos rato, controlou, com êxito, a ST desencadeada por stress de imobilização (18).

### **PATOFISIOLOGIA CONSIDERADA EM DUAS FASES**

A patofisiologia da ST pode ser amplamente considerada em duas fases. A primeira fase é caracterizada por um aumento da libertação de adrenalina e noradrenalina, iniciada pelos centros cognitivos do sistema nervoso central, através da activação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenais em resposta a um dado stress. A concentração de catecolaminas no sangue está substancialmente elevada na admissão de um paciente com ST comparativamente à fase de resolução da doença e em relação a pacientes que possuem uma insuficiência cardíaca equiparável devido a um enfarte do miocárdio (2).

## Miocardipatia de Takotsubo: O Estado da Arte

A segunda fase relaciona-se com a resposta cardiovascular às catecolaminas circulantes. As três hipóteses mais suportadas que possam explicar esta resposta são: vasoespasmo multivascular, atordoamento do miocárdio mediado diretamente pelas catecolaminas e variações na pós carga ventricular. É de salientar que é pouco provável as hipóteses se excluam mutuamente, dada a exposição de todo o sistema cardiovascular à tempestade catecolaminérgica. Prevê-se que a noradrenalina desencadeia vasoespasmo através da estimulação dos receptores  $\alpha_1$  nos vasos coronários. Além desta situação, a noradrenalina estimula os receptores  $\beta_1$  podendo suscitar uma contração basal hiperdinâmica, devido a uma maior densidade de terminações nervosas simpáticas no miocárdio basal e consequente maior concentração de noradrenalina (19). Por outro lado, o miocárdio apical tem uma maior densidade de receptores  $\beta$ . A causa precisa da apresentação da disfunção sistólica apical ainda é desconhecida, contudo foi sugerido que o atordoamento de etiologia neurogénica pode ter um papel chave (20). Esta teoria assenta no mecanismo molecular em que se dá uma mudança de sinalização proveniente dos receptores  $\beta_2$ , pela estimulação direta da adrenalina, modificando a resposta do miocárdio à isquémia, pela activação das vias cardioprotectoras (21).

O impacto da resposta vascular periférica vasoconstritora, hipertensão vascular sistémica, e aumento da pós-carga versus vasodilatação, hipotensão e redução da pós-carga pode ser, também, relevante em determinar a variante anatómica e a susceptibilidade do paciente para desenvolver complicações, como obstrução aguda do tracto de saída do ventrículo esquerdo, podendo esta condição exacerbar a insuficiência cardíaca que se já está a estabelecer (3).

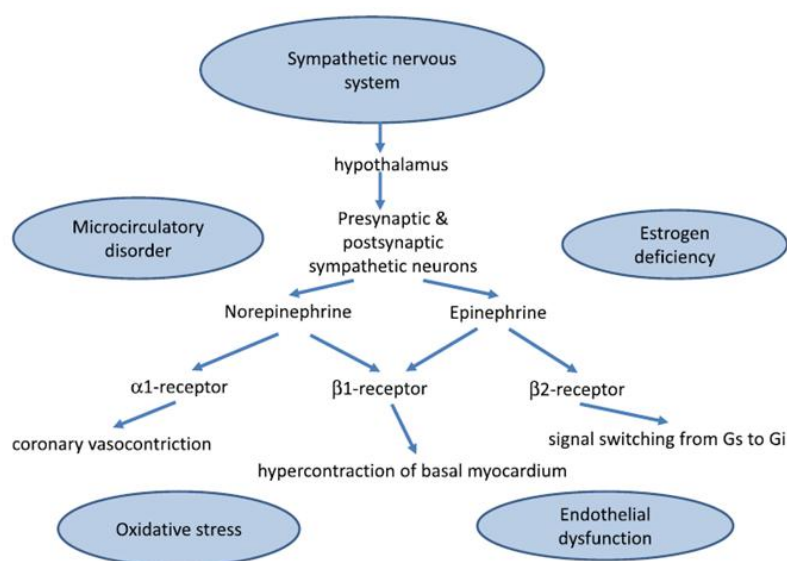


Fig 2 - Base patofisiológica da Síndrome de Takotsubo (adaptada de Yoshikawa)(20).

## ESPASMO CORONÁRIO MULTIVASCULAR AGUDO

Reperusão devido a espasmo epicárdico e microvascular, ou aborto de um enfarte agudo do miocárdio e o fenômeno do *no-reflow* relacionado, foram propostos como potentes indutores da ST (22). Uma revisão efectuada a nove estudos coorte concluiu que o vasoespasmo induzido por provocação estava presente em 34 (28%) dos 123 pacientes (12).

Vários estudos sugerem que os níveis de endotelina estão mais elevados em pacientes com ST aguda comparativamente com pacientes que sofreram um EAM (23). A endotelina é um potente vasoconstritor e pode participar no eventual mecanismo para o vasoespasmo multivascular. Aditivamente, após qualquer stress e aumento nas catecolaminas, a disfunção endotelial generalizada secundária a stress oxidativo é expectável. Assim sendo, as artérias coronárias e periféricas podem estar susceptíveis ao vasoespasmo perante provocação (2).

A distinção entre causa e associação é relevante esclarecer, porque a área em que ocorre vasoespasmo nem sempre se correlaciona com a região da disfunção, levando alguns autores a concluir que o vasoespasmo não tem papel causal (24).

Diversos casos clínicos reportados foram desencadeados pela injeção de dobutamina, um vasodilatador com efeito mínimo vasoespástico, ou por adrenalina, que também tem um efeito vasodilatador coronário dominante (17). Da mesma forma, em modelos pré-clínicos, doses elevadas do agonista  $\beta$  - receptor isoprenalina originou disfunção apical aguda (25). Estes achados não apoiam o vasoespasmo como mediador primário da ST.

Morel *et al* (22) avaliaram a perfusão em repouso através da cintigrafia miocárdica, sendo normal ou subnormal em todos os pacientes avaliados em fase subaguda. O defeito de captação do radionuclídeo manifestou-se em menos de 5% de toda a massa miocárdica, enquanto um metabolismo deficiente da glicose envolveu até 30% da massa miocárdica.

Tendo em conta a estrita relação entre o fluxo sanguíneo coronário e o metabolismo cardíaco, a alteração na perfusão do miocárdio pode ser uma consequência direta do hipometabolismo induzido pelas catecolaminas, em vez de ser uma causa direta (22).

## ACÇÃO DIRETA DAS CATECOLAMINAS NOS MIÓCITOS

### *Stimulus trafficking*

Vários investigadores já sugeriram que o incremento das catecolaminas circulantes tem um efeito direto no miocárdio do ventrículo, podendo originar o balão apical, típico da ST (2). Lyon e colegas (21) propuseram uma hipótese para explicar o padrão anatómico da disfunção miocárdica na ST. A hipótese do receptor- $\beta_2$  é baseada na observação dos gradientes das terminações nervosas simpáticas presentes no ápex em contraste com a base e, também, da concentração dos adrenoreceptores- $\beta$  em corações de mamíferos. Em várias espécies de mamíferos, incluindo humanos, existe uma maior densidade de inervação simpática no

## Miocardipatia de Takotsubo: O Estado da Arte

miocárdio basal do que no apical. Desta forma, a localização das terminações simpáticas não explica a hipocinesia apical, a variante anatômica mais comum da ST, apesar de poder ter algum papel na formação da variante basal.

No entanto, em vários estudos de corações mamíferos não humanos, a densidade dos receptores- $\beta$  é maior no miocárdio apical do VE. Deste modo, esta região é mais sensível às catecolaminas circulantes, incluindo administração exógena (26). Contudo, se existem similaridades com o coração humano ainda está por esclarecer.

Harding et al, no Reino Unido, reportaram que elevados níveis de adrenalina poderiam fazer uma mudança na sinalização do receptor  $\beta_2$ , fazendo estes acoplarem-se à proteína G inibitória em vez da proteína G estimulante, desencadeando, desta forma, a disfunção sistólica apical típica da ST (20). Diferentemente do receptor  $\beta_1$ , o receptor  $\beta_2$  está acoplado não só à proteína G estimulante, como à proteína G inibitória. Este fenómeno de acoplamento da proteína G ao receptor  $\beta_2$  é designado agonismo selectivo, agonismo “*biased*” ou “*stimulus trafficking*”(27).

O inotropismo negativo mediado pela adrenalina dependente do  $\beta_2$ AR-Gi requer uma activação prévia elevada do  $\beta_1$ AR-Gs para iniciar a fosforilação do  $\beta_2$ AR, por intermédio da PKA - dependente do cAMP e GRK. Isto implica que, apesar da noradrenalina não acoplar diretamente os receptores à Gi, o aumento no cAMP aumenta a predisposição do  $\beta_2$ AR para se ligar à Gi quando estimulado pela adrenalina (26).

Paur e colegas (26) demonstraram que a fosforilação do  $\beta_2$ AR mediada pela PKA é crítica para o acoplamento com Gi, pela eliminação dos sítios fosforilados prevenindo, conseqüentemente, o inotropismo negativo. Além disso, este fenómeno também explica a reversibilidade da ST. À medida que os níveis de adrenalina caem, a desfosforilação do  $\beta_2$ AR, ou internalização e substituição por  $\beta_2$ ARs novos não fosforilados, reduz o “*stimulus trafficking*” do  $\beta_2$ AR-Gi e restaura a função contráctil normal dos miócitos sobreviventes (26).

### **Cardioprotecção**

A activação da via inibitória  $G_{i\alpha}$  do  $\beta_2$  adrenoreceptor desencadeia processos cardioprotectores por intermédio de outras vias, podendo minimizar os efeitos tóxicos da isquémia vasoespástica, dos danos induzidos por pressão devido a pressões intracavitárias elevadas e da excessiva estimulação do miocárdio pelas catecolaminas (28). É de salientar que, a activação da via  $G_{i\alpha}$  do  $\beta_2$ -adrenoreceptor foi demonstrada na insuficiência cardíaca crônica em corações humanos (2).

Esta via é considerada cardioprotectora, estimulando os mecanismos de anti-apoptose NF $\kappa$ B/BCL2 através da via de sinalização PI3K/Akt (29). De facto, a inibição da via Gi pela toxina pertussis diminuiu a acinesia e a acumulação lipídica, mas aumentou significativamente a mortalidade (9), salientando o potencial mecanismo protector da depressão transitória do miocárdio pelas catecolaminas.

### **Alterações nas proteínas reguladas por cálcio**

A estimulação dos receptores- $\beta$  por níveis suprafisiológicos de catecolaminas origina alterações nas concentrações de proteínas reguladas por cálcio em pacientes com ST. As proteínas transmembrana homólogas, Sarcoplipina e Fosfolambam, confinadas ao retículo sarcoplasmático são reguladores críticos da contractilidade cardíaca. Em doentes com ST têm-se verificado uma maior expressão ventricular de *SLN* e concentração de Sarcoplipina (2).

A Sarcoplipina regula negativamente a concentração da  $\text{Ca}^{2+}$ -ATPase do Reticulo Sarcoplasmático (SERCA2), ao baixar a sua afinidade pelo cálcio. Após a recuperação funcional, foi documentada a regressão da expressão do gene e, conseqüentemente, a concentração da proteína (2). Estes achados sugerem que a depressão miocárdica característica da ST é dependente do cálcio. O fosfolambam é outro importante regulador da actividade SERCA2, e também está aumentado na fase aguda da ST. Estas modificações são responsáveis pela sobrecarga de cálcio intracelular (20).

### **VARIAÇÕES NA PÓS-CARGA VENTRICULAR**

Redfors e colegas (3) no seu estudo relativo a quais os agentes adrenérgicos que causam a ST, demonstraram que a isoprenalina, dopamina, adrenalina, noradrenalina e fenilefrenina (agonista selectivo  $\alpha$ ) podem todas induzir a disfunção cardíaca semelhante à ST nos ratos. Constataram que diferentes padrões morfológicos estão associados a diferentes perfis de pressão arterial, e que a manipulação da pressão arterial traduz-se num padrão diferente de disfunção cardíaca semelhante ao que ocorre na ST.

Verificaram que catecolaminas com actividade  $\alpha$ -adrenérgica e pressão arterial elevada estavam relacionadas com o padrão atípico (acinesia basal), enquanto que a catecolamina  $\beta$ -selectiva, isoprenalina, e pressão arterial baixa estavam associadas à indução do padrão típico da Síndrome (acinesia apical). É de salientar que a disfunção cardíaca apical não foi observada quando mantiveram a pressão arterial acima de 120 mmHg em ratos que receberam isoprenalina. Além do mais, apesar da adrenalina e noradrenalina quando dadas individualmente estarem associadas à acinesia basal e a um ápex contráctil normal, ao prevenir a hipertensão nestes ratos pela infusão contínua dos vasodilatadores, nitroprussiato de sódio e hidralazina, observaram predominantemente acinesia apical. Visto que, nem o nitroprussiato de sódio nem a hidralazina actuam directamente em adrenoreceptores, estes achados sugerem que existem outros factores relevantes na indução da ST, para além da estimulação específica de um receptor adrenérgico.

Alterações na hemodinâmica sistêmica podem causar uma redistribuição do stress aplicado a nível regional na parede VE que, conseqüentemente, pode sobrecarregar mecanicamente certas regiões dentro do VE. Estes achados salientam a importância da relação entre o coração e a vasculatura. Em condições normais, diversos arcos reflexos, incluindo

## Miocardiopatia de Takotsubo: O Estado da Arte

barroreceptores, asseguram um acoplamento apropriado entre o ventrículo e o sistema arterial.

Redfors e colegas (3) propõem que estímulos intensos vasopressores bem como vasodilatadores podem causar uma desconexão entre o VE e o sistema arterial, particularmente, na presença de excessiva estimulação inotrópica e cronotrópica, visto que os reflexos que mantêm uma coordenação entre estes dois sistemas podem ficar sobrecarregados.

Depois da administração de isoprenalina, o efeito inotrópico aumenta no VE, tornando as contrações sistólicas mais vigorosas. Ao mesmo tempo, a vasodilatação periférica baixa a pressão arterial e reduz a pós-carga ventricular. Estes estímulos intensos inotrópicos e vasodilatadores sobrepõem-se aos arcos reflexos autonómicos. Deste modo, o aumento da contractilidade e a redução da pós-carga predispõe à obstrução do lúmen do VE durante a sístole. Após algum tempo, a acinesia apical desenvolve-se. Este grupo de investigação propõe que a obstrução transitória do trato de saída do VE, desenvolvida devido à excessiva contração do ventrículo, cria um gradiente de pressão entre o ápex e o sistema arterial, gerando maior tensão nas regiões localizadas a nível mais apical do que a obstrução.

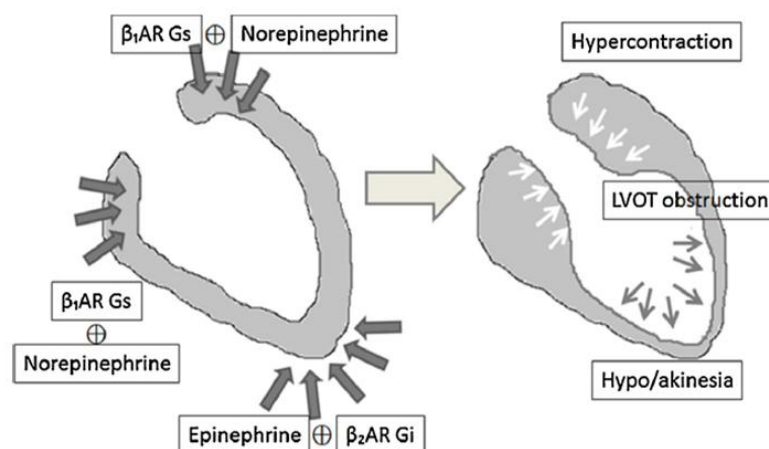


Fig.3 - Representação esquemática do efeito excessivo das catecolaminas e hiperativação do sistema nervoso simpático nas diversas regiões cardíacas.

De acordo com a Lei de Laplace ( $P = \frac{2T}{R}$ ), pressão elevada combinada com aumento do volume nas regiões apicais pode sobrecarregar estes cardiomiócitos e levar à perda de função. Por outro lado, quando a pressão arterial está elevada, observa-se acinesia basal com função preservada na região apical. Na mesma linha de pensamento, o estímulo adrenérgico intenso pode sobrepor-se aos mecanismos compensatórios dos arcos reflexos do sistema autônomo. Se a resistência periférica vascular é elevada, a pós-carga também o vai ser, sobrecarregando nestas condições as regiões basais.

## Histologia

Estudos histológicos de amostras de biópsias do miocárdio recolhidas durante a fase aguda da ST e durante o follow-up demonstraram mudanças morfológicas características semelhantes ao efeito cardiotoxíco induzido pelas catecolaminas (30).

A microscopia electrónica do miocárdio manifestou proteínas contrácteis danificadas, com numerosos vacúolos de diferentes tamanhos e com conteúdos variados (corpos de mielina e produtos residuais celulares) e um aumento do diâmetro dos miócitos. Mitocôndrias com diferentes tamanhos e formas também foram observadas. Foram encontradas bandas de contracção compatíveis com sobrecarga de cálcio intracelular e pontes cruzadas de miofilamentos fixas (30).

Os núcleos dos cardiomiócitos são anormais em aparência, com alteração do tamanho e localização, tipicamente no bordo da célula. O edema celular encontrado foi associado a danos na lâmina basal, não sendo encontrado sinais de necrose e morte celular oncótica, aliados a lesões isquémicas (2).

Shao e colegas (31) conseguiram induzir com êxito a disfunção sistólica típica da ST através da injeção em bólus de isoprenalina em ratos. Por intermediário da coloração *oil red o* revelaram acumulação lipídica nos miócitos, sugerindo ser efeito da excessiva estimulação simpática e, deste modo, fazer parte da causa do atordoamento dos miócitos e distúrbios electrofisiológicos.

A matriz extracelular encontra-se expandida na fase aguda da ST e cora positivamente para colagénio tipo I. A coloração de fibronectina confirmou um aumento de fibrose e foi sugerida uma associação entre elevados níveis de adrenalina e noradrenalina e mediadores pró-fibróticos, angiotensina II e radicais livres. Estes e outros factores levam à activação do factor de transformação de crescimento beta, que estimula a secreção de factores de crescimento de tecido conectivo e a pró-fibrótica osteopontina (32).

Contudo, os graus de fibrose não chegam a alcançar níveis críticos, preservando a integridade estrutural. Uma das mais impressionantes observações histológicas em pacientes com ST é a rápida regressão da fibrose. De facto, a redução significativa do mRNA dos inibidores teciduais das metaloproteinases -3 (TIMP-3) durante a fase de recuperação causa a desinibição da actividade das metaloproteinases, e resulta num incremento da degradação da matriz extracelular (32).

## Apresentação clínica

Nos primeiros casos a serem documentados, os pacientes típicos eram mulheres na pós-menopausa, com um evento desencadeante emocional, elevação do segmento ST no ECG e padrão de acinesia apical. Actualmente, a ST apresenta-se com uma maior diversidade clínica, sendo reconhecida tanto em homens como indivíduos mais novos, sem a presença da elevação do segmento ST, ou como um evento espontâneo sem nenhum factor desencadeante e com diversos padrões de contractilidade para além do clássico padrão de acinesia apical (33).

Geralmente, a ST tem um início súbito com sintomas (dor de peito e dispneia) ou sinais de dano no miocárdio ( insuficiência cardíaca, arritmia, anormalidades no ECG, elevação das troponina) relacionada com um factor antecedente desencadeante.

Normalmente, existem dois cenários clínicos, ou o paciente apresenta os primeiros sinais da ST em casa ou na comunidade ou, alternativamente, como um evento secundário a cuidados médicos prestados num ambiente hospitalar, durante a avaliação ou tratamento de uma doença. Pacientes que manifestam a ST como evento principal, frequentemente, recorrem ao serviço de urgência com queixas de dor precordial e dispneia, sendo, na maior parte dos casos, indistinguível da síndrome coronária aguda. Consequentemente, estes pacientes são admitidos numa unidade cardíaca especializada e são, usualmente, tratados numa fase inicial com aspirina e anticoagulantes (5).

Em contraste, a ST secundária manifesta-se insidiosamente, no contexto de inúmeras situações clínicas, nomeadamente procedimentos cirúrgicos (ex. ortopédicos, abdominal, neurológicos, cosméticos e cardíacos), condições médicas agudas (ex. sépsis, acidente vascular cerebral, neoplasia e trauma), ou procedimentos ambulatoriais (endoscopia, biópsia tecidual e quimioterapia). Nestas situações, a ST pode se manifestar atipicamente sob a forma de arritmia, hipotensão, edema agudo pulmonar, ECG anormal ou elevação das troponinas (5).

Tem sido reportado que em pacientes criticamente doentes, a instabilidade hemodinâmica (em vez da angina de peito) é, geralmente, o primeiro “sintoma” direccionando a investigação e, eventualmente, levando ao diagnóstico da ST. (32). De facto, alguns pacientes apresentam sinais e sintomas de insuficiência cardíaca e até 10 % dos pacientes podem apresentar um quadro clínico compatível com choque cardiogénico, de acordo com ITR (34).

Templin e colegas (35) com o intuito de estudar a apresentação clínica e evolução na ST, analisaram 1750 pacientes do Registo Internacional de Takotsubo. Desta amostra 89.9% eram do sexo feminino, sendo 79.1% mulheres com idade superior a 50 anos. Os desencadeantes emocionais não eram tão comuns como os físicos (27.7% vs. 36%), e 28.5% dos pacientes não tinham factores desencadeantes evidentes.

## Miocardíopatia de Takotsubo: O Estado da Arte

O sintoma predominante na admissão foi precordialgia (75.9%), seguido de dispneia (46.9%) e síncope (7.7%). Os factores emocionais eram mais prevalentes nas mulheres, enquanto que os físicos eram mais prevalentes nos homens. Na admissão 87% dos pacientes tinham os níveis de troponina elevados e 82.9% apresentavam, também, uma elevação no BNP. Na abordagem inicial, os resultados do ECG demonstraram ritmo sinusal em mais de 90% dos pacientes com ST.

Em 86.5% dos pacientes foi detetada uma redução da fração de ejeção ventricular esquerda na admissão e 93% dos pacientes com ST revelaram um aumento na pressão no final da diástole no VE (>11 mmHg) na angiografia. Os níveis de BNP são significativamente maiores em pacientes com ST do que em pacientes com SCA. Esta condição pode ser explicada pelo facto de um maior número de pacientes com ST no ITR terem uma LVEF reduzida, comparativamente a pacientes com SCA (86.5% vs. 54.2%, respectivamente). (8).

Apesar dos mecanismos patogénicos semelhantes, pacientes com o padrão de ST invertido podem ter manifestações clínicas, dados demográficos e valores laboratoriais diferentes, o que pode ser explicado parcialmente pela diferente localização da motilidade anormal na parede ventricular. Pacientes com o padrão invertido revelam a síndrome mais cedo, provavelmente, devido à abundância de adrenoreceptores na base em comparação ao ápex. A concentração dos adrenoreceptores é maior no ápex comparativamente à base em mulheres na pós-menopausa, explicando a prevalência do padrão clássico (apical) neste grupo.

Outra diferença entre os dois tipos de ST reside nas mudanças hemodinâmicas devido à diferente localização da região com motilidade anormal. Pacientes com ST invertida, geralmente, apresentam em menor número dispneia, edema pulmonar e choque cardiogénico. Nesta variante mais tecido miocárdico está envolvido esclarecendo o facto de os pacientes com ST invertida possuírem níveis mais elevados de biomarcadores cardíacos.

## Diagnóstico

Vários critérios de diagnóstico já foram propostos, incluindo os da *Mayo Clinic*, *Japanese Takotsubo Cardiomyopathy Group*, *Gothenburg Group* e *Italian Network*. A *European Society of Cardiology* reveriu e analisou estes critérios e em 2015 deu origem ao “Critério de diagnóstico da Síndrome de Takotsubo” proveniente da Associação de Insuficiência Cardíaca (box1)(14).

**Tabela 2 - Critérios de diagnóstico para a Síndrome de Takotsubo da Associação de Insuficiência Cardíaca.**

1. Motilidade anormal transitória regional da parede ventricular miocárdica esquerda ou direita, frequentemente, mas nem sempre, precedida por um evento stressante (emocional ou físico).
2. A área da anormal motilidade usualmente apresenta uma maior extensão que o território vascularizado por uma artéria epicárdica singular, e resulta, frequentemente, numa disfunção circunferencial dos segmentos ventriculares envolvidos.
3. Ausência de artéria coronária aterosclerótica culprit, incluindo ruptura aguda de placa, formação de trombo e dissecação coronária ou outras condições patológicas que possam explicar o padrão de disfunção ventricular esquerdo temporário (ex. cardiomiopatia hipertrófica, miocardite viral).
4. Anormalidades novas e reversíveis presentes no ECG (elevação do segmento ST, depressão do segmento ST, BRE, inversão da onda T e/ou prolongamento do intervalo QT) durante a fase aguda (3 meses).
5. Péptidos natriuréticos séricos (BNP ou NT-proBNP) significativamente elevados durante a fase aguda.
6. Elevação das troponinas cardíacas, sem aumento significativo (disparidade entre os níveis de troponinas e a quantidade de miocárdio disfuncional).
7. Recuperação da função sistólica ventricular em exames de imagem cardíaca no follow-up (3 – 6 meses).

Apesar desta condição afectar predominantemente mulheres na pós-menopausa, homens e mulheres mais jovens podem também ser afectados. Desta forma, esta característica demográfica não é mandatória nesta nova proposta de diagnóstico.

O grande desafio desta patologia é distingui-la da síndrome coronária aguda devido à sua grande semelhança clínica. Contudo, diferenciá-la da miocardite infecciosa aguda também pode ser particularmente difícil, se houver evidência de edema agudo do miocárdio e inflamação numa distribuição anatómica típica, semelhante ao que ocorre num episódio agudo na ST. Uma história clínica bem detalhada e outros sinais clínicos normalmente ajudam a diferenciar estas duas condições (ex. um evento stressante desencadeante, se presente, na ST vs. o pródromo viral na miocardite infecciosa) (14).

## Miocardipatia de Takotsubo: O Estado da Arte

Na proposta de diagnóstico da *European Society of Cardiology*, em contraste com a da *Mayo Clinic*, existe a inclusão do feocromocitoma. Pacientes com esta patologia podem desenvolver uma ST secundária à secreção exagerada de adrenalina, de forma análoga após uma experiência stressante (14).

Pacientes afectados geralmente se queixam de dor de peito e dispneia. Adicionalmente, estes pacientes tendem a ter uma menor incidência de factores de risco cardiovascular, como dislipidemia, hipertensão, diabetes mellitus ou história familiar positiva (36).

As seguintes seis características são muito indicativas da Síndrome de Takotsubo:

### **1. Início agudo e presença de um estímulo stressante**

Um aspecto bem característico da ST é a sua forte relação com eventos emocionais ou físicos stressantes. Yayehd e colegas (37) num estudo observacional da Síndrome de Takotsubo detectaram stress mental em 70.4% dos pacientes e stress físico em 26.1%, no universo de pacientes em que conseguiram identificar um evento desencadeante.

### **2. Alterações no electrocardiograma**

Anormalidades no ECG estão presentes em mais de 95% dos pacientes que apresentam a ST na fase aguda (14). ECGs diários ajudam no diagnóstico e monitorização, visto que a evolução típica da ST já foi definida, e a identificação do prolongamento do intervalo QT é importante para estratificação do risco. Além disso, pode ajudar a distinguir a ST do STEMI (14). Contudo, só dados provenientes do ECG não são suficientes para distinguir estas duas patologias.

As anormalidades no ECG presentes na fase aguda (<12h) são a elevação do segmento ST, depressão do segmento ST, novo bloqueio de ramo à esquerda, por vezes ondas Q, com inversão significativa da onda T em várias derivações e prolongamento significativo do intervalo QT, aparecendo 24 - 48h após o início dos sintomas ou evento stressante desencadeante (quando presente) (14). Se o contacto inicial com o paciente já for numa fase tardia, poderá se observar inversão da onda T e prolongamento do intervalo QT sem elevação do segmento ST (33).

A depressão do segmento PR é geralmente reportada na fase inicial da pericardite aguda mas também pode ser encontrada na ST (38).

Existe uma diminuição da amplitude do QRS na fase aguda da ST e a sua recuperação acompanha a normalização dos níveis dos biomarcadores cardíacos e da fracção de ejeção ventricular esquerda. Madias foi o primeiro autor que encontrou uma distribuição específica da atenuação do QRS nas derivações inferior, anterior e lateral em 93.5% dos casos (39).

As ondas Q são incomuns em pacientes com ST e desaparecem na fase subaguda, após o reaparecimento da onda R, normalização da baixa voltagem do QRS e resolução do edema (40).

## Miocardipatia de Takotsubo: O Estado da Arte

A inversão da onda T é a alteração mais comum no ECG na admissão em pacientes caucasianos com ST, e não segue necessariamente a elevação do segmento ST (40). Franco e colegas (41) recentemente observaram que a inversão da onda T está presente nas derivações de ambos os membros e précordiais em afro-americanos, enquanto que está só presente nas précordias nos caucasianos. Apesar de haver escassa informação sobre os diferentes padrões no ECG relacionados com diferentes raças, deve-se ter esta situação em conta quando a ST é suspeitada num grupo racial específico (40).

Mitsuma sugeriu duas diferentes fases da inversão da onda T, sucedendo uma após a outra. A primeira inversão está presente após 24 - 72h. De seguida, após uma recuperação parcial, a segunda inversão da onda T aparece, permanecendo mais tempo (desde uma semana a vários meses), e é caracterizada por ondas T negativas mais profundas, chamadas “ondas T gigantes” (42).

O prolongamento do intervalo QT é comum na ST e pronunciado (>500ms) e pode persistir até seis meses após a recuperação completa da disfunção sistólica e biomarcadores cardíacos (40).

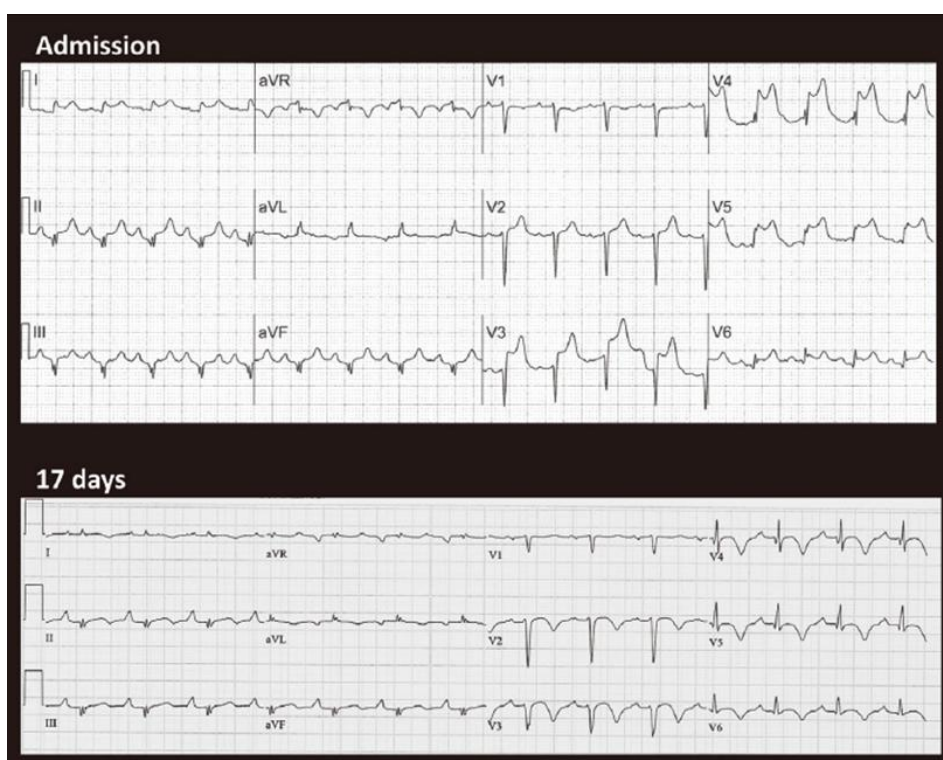


Fig.4 - Evolução do padrão da Síndrome de Takotsubo no ECG. ECG de 12 derivações de uma mulher de 56 anos com acinesia apical desencadeada por hemorragia gástrica, demonstra elevação inicial do segmento ST com posterior evolução da inversão da onda T e prolongamento do intervalo QT. (Topo) ECG de 12 derivações na apresentação com elevação do segmento ST nas derivações V2-6, I, II, e recíproca depressão do segmento ST na derivação aVR. (Parte inferior) ECG 17 dias após a admissão demonstra inversão de onda T difusa e profunda, e prolongamento do intervalo QT (QTc = 531 ms).

### **3. Alterações nos Biomarcadores Cardíacos**

As troponinas estão elevadas numa fase inicial em 90% dos pacientes com ST. Contudo, o aumento da troponina sérica e da creatinina cinase é desproporcionalmente baixo em relação à extensão da motilidade regional ventricular anormal e disfunção cardíaca (14).

Durante a fase aguda da ST, os péptidos natriuréticos cardíacos séricos (BNP ou NT-proBNP) estão frequentemente elevados, até níveis extremamente altos, que se correlacionam com o grau da anormal motilidade da parede ventricular (14). Até à data, a evidência sugere que o BNP e NT-proBNP são biomarcadores mais úteis no diagnóstico do que as troponinas, sendo recomendada a sua medição em todos os casos suspeitos.

Outros biomarcadores estão a ser reportados em estudos de investigação mas não são, actualmente, recomendados na prática clínica. Catecolaminas séricas (adrenalina, noradrenalina e dopamina), neuropéptido - Y, e serotonina estão elevados na ST. Chlus e colegas (36) acreditam que a medição dos níveis de catecolaminas são úteis no diagnóstico em casos suspeitos de ST.

### **4. Ausência de lesão coronária**

Maior parte dos pacientes com ST devem ser submetidos a uma urgente angiografia coronária para excluir STEMI ou NSTEMI, devido à apresentação de dor retroesternal típica e elevação do segmento ST ou outras alterações que podem ser interpretadas como SCA. Contudo, em pacientes idosos é provável coexistir DAC estável. Se existir, é importante considerar se a DAC é suficiente para causar o grau ou o padrão da disfunção ventricular (25).

Após a exclusão de uma causa de oclusão coronária, incluindo ruptura aguda de placa, formação de trombo, e dissecção coronária, uma ventriculografia deverá ser realizada, a menos que exista alguma contra indicação, visto que este exame faz frequentemente o diagnóstico da ST. É importante não atrasar este exame, dado que a anormal motilidade da parede ventricular pode recuperar numa questão de horas e desta forma pode não ser achada.

Contudo, se o primeiro contacto com o doente já for tardio (>48h) ou o paciente não tem dor e está estável, uma angiotomografia das coronárias pode ser útil na exclusão de estenose coronária (2).

### **5. Dilatação ventricular associada a áreas hipocinéticas e acinéticas**

Em contraste com o EAM, a área de motilidade anormal da parede ventricular apresenta uma maior extensão do que o território irrigado por uma artéria coronária. A grande maioria dos pacientes com ST demonstram hipocinesia ou acinesia no ápex, com um padrão de dilatação apical tipo balão associado a uma base hipercontráctil. Assim como a variante apical clássica, outras formas também foram descritas, incluindo as variantes mesoventricular e basal. A incidência reportada das variantes não apicais em geral varia entre 8.4% a 40%, sendo

## Miocardipatia de Takotsubo: O Estado da Arte

a prevalência da variante mesoventricluar cerca de 20%, e a da basal aproximadamente 3% (2).

A ST envolve o ventrículo direito até um - terço dos casos (14). A RM fornece imagens mais completas e detalhadas do ventrículo direito do que o ecocardiograma. A RM cardíaca é um método capaz de estabelecer o diagnóstico de ST, dado que esta modalidade permite a identificação precisa dos danos miocárdicos reversíveis pela visualização das áreas de motilidade anormal, quantificação da função ventricular, e avaliação do grau de inflamação e fibrose. Além do mais, é possível confirmar a ausência do realce retardado do contraste (gadólíneo) em pacientes com ST. Esta possibilidade permite diferenciar a ST do EAM e da miocardite infecciosa, visto que ambas patologias apresentam atraso no realce do gadólíneo (4).

Todavia, o ecocardiograma transtorácico com doppler tecidual e fluxo de cores deve ser o primeiro exame de imagem não invasivo a ser utilizado na suspeita de diagnóstico de ST. Este exame permite avaliar a morfologia e função do ventrículo, identificar variantes anatómicas, detectar potenciais complicações (ex. LVOTO, insuficiência mitral, envolvimento do VD, formação de trombo e ruptura cardíaca) e monitorizar a fase de recuperação. Os achados chave ecocardiográficos durante a fase aguda consistem numa extensa área de miocárdio disfuncional que vai para além do território irrigado por uma única artéria coronária e, usualmente, na simetria das anormalidades regionais (padrão circunferencial) (14).

Quando a RM não está disponível, a cintigrafia de perfusão miocárdica pode ajudar a excluir EAM em casos incertos. Meta-iodobenzilguanidina (MIBG) é usado para fornecer uma imagem da actividade terminal nervosa simpática miocárdica e para detectar a presença de feocromocitomas adrenais ou ectópicos, situação que é relevante clinicamente nestes pacientes. Durante a fase aguda há uma redução de MIBG nos segmentos de miocárdio disfuncionais, condição explicada pelo distúrbio regional da actividade neuronal simpática (20). Estas anormalidades podem persistir por vários meses, podendo ter a cintigrafia com MIBG um papel nos casos sem diagnóstico ou quando a apresentação é muito tempo depois do episódio agudo (14).

### **6. Recuperação da função cardíaca:**

Um dos marcos desta síndrome é a recuperação total da função cardíaca. A maioria dos pacientes apresentam uma melhoria significativa da função sistólica dentro de uma semana e alcançam a recuperação total posteriormente à terceira ou quarta semana após o início dos sintomas. Geralmente, deve-se considerar outro diagnóstico num paciente com suspeita de ST quando a função sistólica não normalizou dentro de doze semanas após o início dos sintomas (4).

## EAM VS. Síndrome de Takotsubo

A síndrome coronária aguda (SCA) permanece como uma das principais causas de morbidade e mortalidade a nível global. O diagnóstico baseia-se na presença dos sintomas típicos de isquémia miocárdica, alterações características no ECG e/ou níveis elevados de troponinas cardíacas ou outros biomarcadores de necrose miocárdica (8). Diferenciação da ST da SCA é um desafio difícil para os clínicos, visto que grande parte dos sintomas, sinais clínicos, e achados electrocardiográficos e ecocardiográficos são superficialmente semelhantes.

De facto, maior parte dos casos de ST, nomeadamente os que apresentam disfunção ventricular esquerda, os pacientes queixam-se de dor aguda no peito e/ou dispneia, assim como alterações típicas no ECG com elevação do segmento ST nas derivações pré-cordiais, bem como nas derivações III, aVL e aVR (8).

Em adição a um aumento ligeiro no nível das troponinas, ocorre uma elevação marcada do BNP, sendo esta alteração característica da ST. Nestes pacientes, as artérias coronárias encontram-se normais ou não obstruídas na angiografia. Certamente, apesar da ST poder ser suspeitada pelos achados eletrocardiográficos e biomarcadores, o diagnóstico é confirmado pela angiografia coronária (8).

### ECG

Um ECG normal é observado em, aproximadamente, 2% dos pacientes e, ritmo sinusal está presente em 90%. Recentemente, *Zorzi et al.* (38) mostrou que a depressão do segmento PR está presente em quase dois terços de todos os pacientes com ST, com uma diferença significativa em relação a pacientes com STEMI (62% vs. 3%). Esta observação é intrigante, pois apenas 19% desses pacientes mostrou qualquer sinal de pericardite. As ondas Q são incomuns em pacientes com ST, mais frequentemente descritas nas derivações V1-V4 e geralmente transitórias, persistindo em menos de 10% dos casos (40).

Devido à alta prevalência da elevação do segmento ST na apresentação relatada nos primeiros casos estudados, a Síndrome de Takotsubo tem, tradicionalmente, sido comparada com o Enfarto agudo do miocárdio com elevação do segmento ST (STEMI), e mais especificamente com STEMI anterior. De facto, o primeiro ECG descrito em pacientes com Síndrome de Takotsubo mimetizou um enfarto transmural, simulando uma oclusão completa proximal da artéria coronária esquerda descendente anterior, com elevação do segmento ST em V1-V4 (40).

O registo internacional de takotsubo (InterTAK Registry) é a maior base de dados internacional da ST publicada, e uma das suas forças é a dicotomia entre a Síndrome de Takotsubo com elevação do segmento ST e Síndrome de Takotsubo sem supra ST, que foram comparadas ao STEMI e ao Enfarto do miocárdio sem supra ST (NSTEMI).

## Miocardiolpatia de Takotsubo: O Estado da Arte

Os autores do registo InterTAK descobriram que, na situação de elevação do segmento ST, a elevação do segmento ST em -aVR e nas derivações anterio-septais é 100% específico para Síndrome de Takotsubo versus STEMI com um valor preditivo positivo de 100%. Em relação à apresentação sem supra ST, elevação do segmento ST em -aVR juntamente com uma inversão de onda T concomitante em qualquer derivação, também é 100% específico da Síndrome de Takotsubo, com um valor preditivo positivo de 100% (40).

A inversão da onda T nesta patologia, geralmente, envolve um grande número de derivações, mais frequentemente V2-V6 e menos I, II, aVL e aVR. Além disso, a inversão da onda T é, geralmente maior em magnitude do que na SCA, e por vezes mostra as chamadas ondas T invertidas gigantes que, sem a depressão concomitante do segmento ST, podem ser observadas também durante a hemorragia intracraniana, sugerindo uma ligação fisiopatológica potencial entre ST e activação hiperadrenérgica (40).

Prolongamento significativo do intervalo QT raramente é visto no STEMI, e pode ajudar a diferenciar as duas condições retrospectivamente. Contudo, não deve ser usado para o diagnóstico (14).

Existem diversas razões porque o ECG ainda não é considerado uma ferramenta útil no diagnóstico diferencial entre a ST e a SCA, nomeadamente, uma maior consciência da existência da síndrome que se só se manifestou nos últimos anos, escassa terapêutica baseada em evidência e, mais importante, a grande variedade de achados no ECG de acordo com a raça, características individuais, anormal motilidade ventricular, factores desencadeantes e tempo decorrido desde o começo dos sintomas (40).

### **Biomarcadores Cardíacos**

Na ST o nível inicial das troponinas é anormal em 90% dos pacientes, levando, frequentemente, ao diagnóstico errado de SCA. Além disso, o padrão de libertação dinâmico das troponinas é semelhante ao de EAM, por doença arterial coronária obstrutiva. No entanto, em contraste com a SCA, os eventos da Síndrome de Takotsubo são caracterizados por picos menores de troponina, geralmente  $<1$  ng / ml, e a creatina quinase, geralmente não é superior a 500 U / L. Os níveis de BNP e NT-proBNP podem estar significativamente elevados (mediana  $> 600$  e  $4.000$  pg / ml, respectivamente), muitas vezes 3-4 vezes superior do que em pacientes com SCA, atingindo o pico às 48 h após a apresentação e com elevação persistente até 3 meses (5).

## Miocardiomatia de Takotsubo: O Estado da Arte

### **Ressonância Magnética**

Nesta patologia, a ausência quase universal do realce tardio com gadolínio na RM, na região de contracção anormal do VE, indica viabilidade do tecido e pode explicar a recuperação do miocárdio na ST. Esta condição permite distinguir do EAM, visto que nesta enfermidade ocorre realce tardio do contraste. Se disponível, a RM deve ser considerada em todos os pacientes com suspeita de Síndrome de Takotsubo na fase aguda (dentro de 7 dias). Se a disponibilidade for limitada, deve ser reservada para os casos indeterminados (14).

### **Ecocardiograma**

A ST é um novo subtipo de insuficiência cardíaca, caracterizado por perda abrupta da função contráctil regional do VE, envolvendo uma área substancial do miocárdio. A fracção de ejeção está consideravelmente reduzida para 30- 35%, menor que o valor usualmente observado durante um EAM (5). A característica chave da ST no ecocardiograma, durante a fase aguda, consiste em uma grande área de miocárdio disfuncional, que se estende para além do território de uma única artéria coronária, exibindo-se, geralmente, num padrão circunferencial (14).

### **Angiografia Coronária**

Os métodos não invasivos somente não distinguem, de forma confiável, a ST da SCA, sendo a angiografia coronária um exame urgente e necessário para excluir doença arterial coronária obstrutiva significativa que exigiria revascularização. Na maioria dos pacientes com ST, as artérias coronárias estão angiograficamente normais ou apenas apresentam aterosclerose leve. No entanto, algumas artérias coronárias epicárdicas demonstram um fluxo de contraste reduzido, mesmo na ausência de aterosclerose, provavelmente devido à disfunção microvascular a jusante, que usualmente se revolve dentre de semanas (5).

### Miocardiópatia de Takotsubo: O Estado da Arte

Tabela 3. Características do EAM com supra - ST, EAM sem supra - ST e Síndrome de Takotsubo.

	<b>EAM com Supra - ST</b>	<b>EAM sem supra - ST</b>	<b>Síndrome de Takotsubo</b>
Idade	40 - 70 anos	50 - 90 anos	50 - 70 anos
Gênero	Preponderância em homens	Homens e Mulheres	Predomina em mulheres na pós - menopausa
Apresentação na emergência	Angina de peito, morte súbita, dispneia, choque cardiogênico, síncope	Angina de peito, dispneia, choque cardiogênico	Angina de peito, dispneia, choque cardiogênico, síncope
Desencadeantes	Inflamação, stress emocional ou físico	Inflamação	Stress emocional ou físico ou sem factor desencadeante evidente
ECG	Elevação do segmento ST	Depressão do segmento ST, inversão da onda T	Elevação do segmento ST, inversão da onda T, ECG normal, prolongamento do intervalo QT
Biomarcadores	Troponina ↑↑↑ NT - proBNP ↑↑	Troponina ↑ - ↑↑ NT - proBNP ↑	Troponina ↑ NT - proBNP ↑↑↑
Fracção de Ejeção VE	40 - 60%	50 - 60%	30 - 45%
Anormalidades na motilidade do VE	Hipo/acinesia no território de uma artéria coronária	Hipo/acinesia no território de uma artéria coronária	Discinesia ou hipo/acinesia apical, mesoventricular, basal, focal
Angiografia coronária	Oclusão de uma artéria epicárdica coronária	Estenose estreita de uma artéria epicárdica coronária	Artérias coronárias tipicamente normais
Mortalidade hospitalar	5 - 7%	2 - 4%	3-5%

## Tratamento

Dada a dificuldade na distinção entre a ST e EAM na admissão, o tratamento inicial é provável ser direccionado para o EAM, com contínua monitorização através do ECG e administração de aspirina, heparina intravenosa, IECAs ou beta bloqueadores (23).

Não existem estudos clínicos randomizados controlados para fornecer recomendações específicas em relação ao tratamento da ST. A grande finalidade do tratamento intra-hospitalar é tratamento de suporte, garantindo a sustentação da vida e minimizando as complicações durante o recobro (25).

A estratificação do risco é essencial para a selecção dos pacientes que necessitam de maiores intervenções devido ao risco mais elevado de complicações, e da mesma forma, para minimizar o número de intervenções em pacientes de baixo risco, em que a evidência para o tratamento é baixa.

Em casos leves, com LVEF > 45% e inexistência de complicações, pode-se considerar a alta hospitalar. Contudo, antes de a dar, devemos efectuar uma revisão da medicação, visto que muitos pacientes iniciaram tratamento para SCA antes da angiografia coronária e as indicações para os anti-plaquetários e estatinas devem ser revistas (25). Se a LVEF está 35-45% mas o paciente é de baixo risco, medicação para a insuficiência cardíaca, incluindo beta bloqueadores, deve ser considerada. Em estudos pré clínicos, o metoprolol e carvedilol foram benéficos, podendo estes ser usados excepto na presença de contra-indicações. Alguns especialistas sugerem que fármacos vasoactivos, incluindo os IECAs, devem ser evitados em pacientes com débito cardíaco normal, tendo em conta que determinados pacientes com ST podem apresentar actividade alterada do sistema nervoso simpático periférico associado a baixa resistência vascular periférica (25).

A insuficiência cardíaca congestiva é a complicação mais comum reportada da ST. Ocorre em aproximadamente 20% dos pacientes, especialmente quando a disfunção do ventriculo direito está presente. Nestes pacientes os diuréticos podem ser benéficos (23).

Como os estudos sugerem, a hipotensão pode estar presente na fase aguda da ST, como hipotensão primária devido a disfunção do VE ou como secundária, quando a LVOTO e movimento sistólico anterior da válvula mitral ocorrem. Com o intuito de administrar o tratamento apropriado, a causa subjacente deve imediatamente reconhecida (23). Em pacientes com LVOTO >40 mmHg e pressão sistólica <100 mmHg, deve-se administrar cautelosamente um beta-bloqueador intravenoso de curta duração, para reduzir a hipercontractilidade basal. Quando contra-indicado, a fenilefrina pode ser uma alternativa, através do aumento da pós carga e tamanho da cavidade do VE (23).

### **MiocardioPatia de Takotsubo: O Estado da Arte**

Em casos mais complicados de choque cardiogênico é recomendado evitar ou parar o uso de catecolaminas exógenas, visto que podem exacerbar ou prolongar a fase aguda da ST. As opções de tratamento incluem suporte mecânico para choque cardiogênico, como dispositivos de assistência ventricular esquerda (LVAD) e membrana de oxigenação extracorpórea e, se estas opções não estiverem disponíveis, infusão de Levosimendan em baixa dose. Recentemente, concluiu-se que o balão intra - aórtico pode piorar a LVOTO, sendo recomendado evitar o seu uso em pacientes com ST (25).

A anticoagulação oral é recomendada se um trombo intraventricular for detectado num paciente com ST, na ausência de risco de sangramento elevado. Independentemente da severidade do episódio agudo, todos os pacientes devem ser avaliados após 3-6 meses, garantindo a resolução da anormal motilidade do ventrículo afectado e que a administração prévia de qualquer medicação para SCA já não está em uso. Não existe evidência para tratamento a longo prazo, nem para a prevenção de um evento futuro de ST (25).

# Prognóstico

## Complicações e prognóstico agudo

Apesar da severidade da insuficiência cardíaca aguda e disfunção sistólica do VE, a mortalidade hospitalar da ST é baixa, com uma taxa de sobrevivência de 95%, sendo o choque cardiogênico refractário e a fibrilhação ventricular as principais causas de morte (25). Grande parte das mortes ocorrem em pacientes que já se encontram instáveis na admissão e possuem uma doença grave não cardíaca (ex. hemorragia subaracnóideia, insuficiência respiratória aguda, ou neoplasia) (3). A mortalidade hospitalar é mais elevada em homens, facto explicado pela maior incidência de doenças críticas subjacentes neste grupo (23).

A ST tem sido considerada como uma doença relativamente benigna, contudo os estudos cada vez mais nos demonstram a sua presença sob a forma de insuficiência cardíaca severa com as suas diversas complicações em 52% dos pacientes (25). Insuficiência cardíaca sistólica é a complicação mais comum na fase aguda da ST, verificando-se em 12-45% dos casos. Preditores independentes da insuficiência cardíaca aguda são idade avançada, baixa LVEF na apresentação, níveis elevados de troponina na admissão, e um factor desencadeante físico anterior ao início dos sintomas. LVOTO com gradientes de 20-140mmHg foram observados em 10-25% dos pacientes, sendo acompanhada em muitos casos por insuficiência mitral (25).

O choque cardiogênico, principalmente devido à disfunção aguda do VE, ocorre em 4 a 20% dos pacientes com ST, sendo a mortalidade nestas ocasiões alta (17-30%). As arritmias são comuns em pacientes com ST. O aparecimento de FA foi documentado em 5-15% dos casos. As arritmias ventriculares ocorrem em 4-9% dos pacientes durante a fase aguda da síndrome, originando paragem cardíaca em 4-6% dos casos (25).

Um trombo no ápex ventricular acinético é observado em 2-8% dos pacientes, ocasionalmente, dando origem a um acidente vascular cerebral ou embolia arterial. A maioria dos trombos desenvolve-se 2-5 dias após o início dos sintomas, quando a função do VE ainda está deprimida (25). A RM efectuada logo após a admissão detectou pequenos derrames pericárdicos em ~43% dos pacientes. Um tamponamento pericárdico que requer pericardiocentese é raro (0,05%) (25).

Pacientes com envolvimento biventricular, geralmente, têm um prognóstico clínico mais severo. O ecocardiograma ou ressonância magnética detectou envolvimento do VD em 18-34% casos (25).

## Prognóstico a longo prazo

Informação acerca da sobrevivência a longo prazo após um evento de ST é limitada e inevitavelmente influenciada pela idade avançada de grande parte dos pacientes. O pico de mortalidade ocorreu no primeiro ano após o evento da síndrome, frequentemente devido a

## Miocardiolipatia de Takotsubo: O Estado da Arte

condições não cardíacas, como malignidade ou doença pulmonar avançada (3). A maioria dos pacientes recupera rapidamente após o episódio agudo e permanece assintomático. No entanto, alguns pacientes têm sintomas cardíacos persistentes após o episódio agudo, incluindo angina, dispneia de esforço, palpitações, talvez reflectindo o tónus simpático aumentado (25).

### **Recorrência**

A ST pode ocorrer em 5% a 20% dos pacientes, podendo reaparecer tão cedo como 3 semanas ou até 4 anos depois do evento inicial. Já foi relatado o aparecimento do evento inicial e recorrentes da síndrome em pacientes que efectuavam terapêutica com beta-bloqueadores, usualmente para tratamento de hipertensão arterial. Esta observação é consistente com o facto de não haver benefício na utilização desta classe de fármacos na prevenção da síndrome (3). Recorrência de uma variante anatómica diferente já foi documentada (25).

## Conclusão

A Síndrome de Takotsubo é uma síndrome de insuficiência cardíaca aguda intrigante, sendo, actualmente, cada vez mais reconhecida pela comunidade médica. Inúmeros aspectos desta síndrome ainda continuam por esclarecer, e o conhecimento contemporâneo, que tem como objectivo fornecer um tratamento clínico optimizado, ainda é limitado.

A ST mimetiza um episódio de síndrome coronária aguda, e deve ser considerada parte do diagnóstico diferencial nos pacientes que apresentam motilidade anormal da parede do VE (classicamente apresentada como balão apical devido ao ápex hipocinético ou acinético e base hipercontráctil). Esta síndrome está usualmente associada a eventos emocionais, psicológicos ou físicos desencadeantes e, afecta, prevalentemente, mulheres na pós menopausa.

O mecanismo patofisiológico certo permanece desconhecido. Contudo, a hipótese mais apoiada pela comunidade científica baseia-se no excesso de catecolaminas e hiperactividade do sistema nervoso simpático. Redfors e colegas (3) acreditam que se deve considerar esta patologia como uma síndrome cardiocirculatória, ao invés de uma mera cardiomiopatia. Demonstraram, também, que diferentes padrões morfológicos estão conectados com diferentes perfis de pressão arterial.

A função sistólica ventricular esquerda encontra-se, geralmente, mais reduzida na ST do que em pacientes com SCA, sendo acompanhada por valores elevados de BNP e pressão diastólica final do VE. Os pacientes com esta síndrome apresentam níveis plasmáticos de catecolaminas mais elevados que pacientes correspondentes em idade e sexo que sofreram um EAM Killip classe III (43).

O diagnóstico é reforçado pelo desenvolvimento marcado de um intervalo QT prolongado com inversão profunda da onda T, global ou nas nas derivações pré - cordiais, no ECG durante as primeiras 48 horas, assim como a rápida recuperação da contractilidade cardíaca avaliada pelo ecocardiograma. O ECG não fornece informação suficiente para distinguir a ST de uma SCA, contudo pode dar informação prognóstica. A distinção entre estas duas patologias é realizada pela angiografia coronária.

São necessários mais estudos clínicos randomizados controlados para identificar estratégias de diagnóstico e tratamento eficazes, assim como, registos de informação em redes informatizadas, de forma aos profissionais de saúde e investigadores terem acesso, visto que cada hospital deve contactar em média com 5 a 30 casos de síndrome de takotsubo por ano (14).

## Bibliografia

1. Akashi YJ, Ishihara M. Takotsubo Syndrome: Insights from Japan. *Heart failure clinics*. 2016;12(4):587-95.
2. Akashi YJ, Nef HM, Lyon AR. Epidemiology and pathophysiology of Takotsubo syndrome. *Nature reviews Cardiology*. 2015;12(7):387-97.
3. Redfors B, Ali A, Shao Y, Lundgren J, Gan LM, Omerovic E. Different catecholamines induce different patterns of takotsubo-like cardiac dysfunction in an apparently afterload dependent manner. *International journal of cardiology*. 2014;174(2):330-6.
4. Komamura K, Fukui M, Iwasaku T, Hirotsu S, Masuyama T. Takotsubo cardiomyopathy: Pathophysiology, diagnosis and treatment. *World journal of cardiology*. 2014;6(7):602-9.
5. Sharkey SW, Maron BJ. Epidemiology and clinical profile of Takotsubo cardiomyopathy. *Circulation journal : official journal of the Japanese Circulation Society*. 2014;78(9):2119-28.
6. Kurisu S, Inoue I, Kawagoe T, Ishihara M, Shimatani Y, Nakama Y, et al. Presentation of Tako-tsubo cardiomyopathy in men and women. *Clinical cardiology*. 2010;33(1):42-5.
7. Schultz T, Shao Y, Redfors B, Sverrisdottir YB, Ramunddal T, Albertsson P, et al. Stress-induced cardiomyopathy in Sweden: evidence for different ethnic predisposition and altered cardio-circulatory status. *Cardiology*. 2012;122(3):180-6.
8. Luscher TF, Templin C. Is takotsubo syndrome a microvascular acute coronary syndrome? Towards of a new definition. *European heart journal*. 2016;37(37):2816-20.
9. Wittstein IS. The Sympathetic Nervous System in the Pathogenesis of Takotsubo Syndrome. *Heart failure clinics*. 2016;12(4):485-98.
10. Norcliffe-Kaufmann L, Kaufmann H, Martinez J, Katz SD, Tully L, Reynolds HR. Autonomic Findings in Takotsubo Cardiomyopathy. *The American journal of cardiology*. 2016;117(2):206-13.
11. Martin EA, Prasad A, Rihal CS, Lerman LO, Lerman A. Endothelial function and vascular response to mental stress are impaired in patients with apical ballooning syndrome. *Journal of the American College of Cardiology*. 2010;56(22):1840-6.
12. Patel SM, Lerman A, Lennon RJ, Prasad A. Impaired coronary microvascular reactivity in women with apical ballooning syndrome (Takotsubo/stress cardiomyopathy). *European heart journal Acute cardiovascular care*. 2013;2(2):147-52.
13. Annette Lynn Ferguson R, MS, CNE. Takotsubo Cardiomyopathy: Healing a Broken Heart. *Medscape*. 2015:4.
14. Lyon AR, Bossone E, Schneider B, Sechtem U, Citro R, Underwood SR, et al. Current state of knowledge on Takotsubo syndrome: a Position Statement from the Taskforce on Takotsubo Syndrome of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *European journal of heart failure*. 2016;18(1):8-27.
15. Kazakauskaitė E, Jankauskas A, Lapinskas T, Ordienė R, Ereminienė E. Takotsubo cardiomyopathy: the challenging diagnosis in clinical routine. *Medicina (Kaunas, Lithuania)*. 2014;50(1):1-7.
16. Coupez E, Eschalier R, Pereira B, Pierrard R, Souteyrand G, Clerfond G, et al. A single pathophysiological pathway in Takotsubo cardiomyopathy: Catecholaminergic stress. *Archives of cardiovascular diseases*. 2014;107(4):245-52.
17. Abraham J, Mudd JO, Kapur NK, Klein K, Champion HC, Wittstein IS. Stress cardiomyopathy after intravenous administration of catecholamines and beta-receptor agonists. *Journal of the American College of Cardiology*. 2009;53(15):1320-5.
18. Ueyama T, Kasamatsu K, Hano T, Yamamoto K, Tsuruo Y, Nishio I. Emotional stress induces transient left ventricular hypocontraction in the rat via activation of cardiac

- adrenoceptors: a possible animal model of 'tako-tsubo' cardiomyopathy. *Circulation journal* : official journal of the Japanese Circulation Society. 2002;66(7):712-3.
19. Kawano H, Okada R, Yano K. Histological study on the distribution of autonomic nerves in the human heart. *Heart and vessels*. 2003;18(1):32-9.
  20. Yoshikawa T. Takotsubo cardiomyopathy, a new concept of cardiomyopathy: clinical features and pathophysiology. *International journal of cardiology*. 2015;182:297-303.
  21. Lyon AR, Rees PS, Prasad S, Poole-Wilson PA, Harding SE. Stress (Takotsubo) cardiomyopathy--a novel pathophysiological hypothesis to explain catecholamine-induced acute myocardial stunning. *Nature clinical practice Cardiovascular medicine*. 2008;5(1):22-9.
  22. Morel O, Sauer F, Imperiale A, Cimarelli S, Blondet C, Jesel L, et al. Importance of inflammation and neurohumoral activation in Takotsubo cardiomyopathy. *Journal of cardiac failure*. 2009;15(3):206-13.
  23. Jaguszewski M, Osipova J, Ghadri JR, Napp LC, Widera C, Franke J, et al. A signature of circulating microRNAs differentiates takotsubo cardiomyopathy from acute myocardial infarction. *European heart journal*. 2014;35(15):999-1006.
  24. Kurisu S, Sato H, Kawagoe T, Ishihara M, Shimatani Y, Nishioka K, et al. Tako-tsubo-like left ventricular dysfunction with ST-segment elevation: a novel cardiac syndrome mimicking acute myocardial infarction. *American heart journal*. 2002;143(3):448-55.
  25. Shao Y, Redfors B, Scharin Tang M, Mollmann H, Troidl C, Szardien S, et al. Novel rat model reveals important roles of beta-adrenoreceptors in stress-induced cardiomyopathy. *International journal of cardiology*. 2013;168(3):1943-50.
  26. Paur H, Wright PT, Sikkil MB, Tranter MH, Mansfield C, O'Gara P, et al. High levels of circulating epinephrine trigger apical cardiodepression in a beta2-adrenergic receptor/Gi-dependent manner: a new model of Takotsubo cardiomyopathy. *Circulation*. 2012;126(6):697-706.
  27. Lyon A. Stress in a Dish: Exploring the Mechanisms of Takotsubo Syndrome. *Journal of the American College of Cardiology*. 2017;70(8):992-5.
  28. Chesley A, Lundberg MS, Asai T, Xiao RP, Ohtani S, Lakatta EG, et al. The beta(2)-adrenergic receptor delivers an antiapoptotic signal to cardiac myocytes through G(i)-dependent coupling to phosphatidylinositol 3'-kinase. *Circulation research*. 2000;87(12):1172-9.
  29. Nef HM, Mollmann H, Hilpert P, Troidl C, Voss S, Rolf A, et al. Activated cell survival cascade protects cardiomyocytes from cell death in Tako-Tsubo cardiomyopathy. *European journal of heart failure*. 2009;11(8):758-64.
  30. Nef HM, Mollmann H, Kostin S, Troidl C, Voss S, Weber M, et al. Tako-Tsubo cardiomyopathy: intraindividual structural analysis in the acute phase and after functional recovery. *European heart journal*. 2007;28(20):2456-64.
  31. Shao Y, Redfors B, Stahlman M, Tang MS, Miljanovic A, Mollmann H, et al. A mouse model reveals an important role for catecholamine-induced lipotoxicity in the pathogenesis of stress-induced cardiomyopathy. *European journal of heart failure*. 2013;15(1):9-22.
  32. Szardien S, Mollmann H, Willmer M, Liebetrau C, Voss S, Troidl C, et al. Molecular basis of disturbed extracellular matrix homeostasis in stress cardiomyopathy. *International journal of cardiology*. 2013;168(2):1685-8.
  33. Sharkey SW. A Clinical Perspective of the Takotsubo Syndrome. *Heart failure clinics*. 2016;12(4):507-20.
  34. Barbaryan A, Bailuc SL, Patel K, Raqem MW, Thakur A, Mirrakhimov AE. An Emotional Stress as a Trigger for Reverse Takotsubo Cardiomyopathy: A Case Report and Literature Review. *The American journal of case reports*. 2016;17:137-42.
  35. Templin C, Ghadri JR, Diekmann J, Napp LC, Bataiosu DR, Jaguszewski M, et al. Clinical Features and Outcomes of Takotsubo (Stress) Cardiomyopathy. *The New England journal of medicine*. 2015;373(10):929-38.

## Miocardipatia de Takotsubo: O Estado da Arte

36. Chlus N, Cavayero C, Kar P, Kar S. Takotsubo Cardiomyopathy: Case Series and Literature Review. *Cureus*. 2016;8(6):e649.
37. Yayehd K, N'Da N W, Belle L, Bataille V, Hanssen M, Leddet P, et al. Management of Takotsubo cardiomyopathy in non-academic hospitals in France: The Observational French SyndromEs of TakoTsubo (OFSETT) study. *Archives of cardiovascular diseases*. 2016;109(1):4-12.
38. Zorzi A, Baritussio A, ElMaghawry M, Siciliano M, Migliore F, Perazzolo Marra M, et al. Differential diagnosis at admission between Takotsubo cardiomyopathy and acute apical-anterior myocardial infarction in postmenopausal women. *European heart journal Acute cardiovascular care*. 2016;5(4):298-307.
39. Madias JE. Transient attenuation of the amplitude of the QRS complexes in the diagnosis of Takotsubo syndrome. *European heart journal Acute cardiovascular care*. 2014;3(1):28-36.
40. Guerra F, Giannini I, Capucci A. The ECG in the differential diagnosis between takotsubo cardiomyopathy and acute coronary syndrome. *Expert review of cardiovascular therapy*. 2016:1-8.
41. Franco E, Dias A, Koshkelashvili N, Pressman GS, Hebert K, Figueredo VM. Distinctive Electrocardiographic Features in African Americans Diagnosed with Takotsubo Cardiomyopathy. *Annals of noninvasive electrocardiology : the official journal of the International Society for Holter and Noninvasive Electrocardiology, Inc*. 2016;21(5):486-92.
42. Mitsuma W, Kodama M, Ito M, Tanaka K, Yanagawa T, Ikarashi N, et al. Serial electrocardiographic findings in women with Takotsubo cardiomyopathy. *The American journal of cardiology*. 2007;100(1):106-9.
43. Wittstein IS, Thiemann DR, Lima JA, Baughman KL, Schulman SP, Gerstenblith G, et al. Neurohumoral features of myocardial stunning due to sudden emotional stress. *The New England journal of medicine*. 2005;352(6):539-48.