



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR

Ciências da Saúde

Aspectos Psicológicos na Patogénese da Miocardiopatia de Takotsubo

Luís Orlando Silva

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em

Medicina

(Ciclo de estudos integrado)

Orientador: Prof. Doutor Miguel Castelo Branco

Covilhã, Junho de 2018

Dedicatória

A nós os cinco, pelo amor incondicional e exigente com que nos desafiamos constantemente a querer e construir mais. Pelos valores, liberdade e confiança em que crescemos juntos e me permitem, agora, terminar esta etapa.

E a ti, pelo amor de todos os dias e apoio incansável que, por entre dias negros, permitiram que esta dedicatória não fosse escrita em setembro.

Agradecimentos

Aos amigos para quem seis anos e 250 quilómetros não significaram nada. Da próxima vez experimentamos na China.

Aos amigos a quem, seis anos e uma Serra depois, levo comigo para a China. Vamos ver como se aguentam.

Ao Prof. Doutor Miguel Castelo-Branco, pela gentileza com que aceitou ser meu orientador. O meu profundo agradecimento pelo modelo de excelência técnica e científica que tento seguir, e pela compreensão, humanismo e didactismo com que sempre me tratou.

Resumo

A prevalência de Miocardiopatia de Takotsubo é estimada em 1-3% de todos os pacientes com suspeita de síndrome coronário agudo. Enquanto o processo fisiopatológico permanece ainda uma incerteza, pacientes com Miocardiopatia de Takotsubo e pacientes com síndrome coronário agudo partilham os mesmos factores de risco cardiovascular, embora os achados angiográficos mostrem que ruptura de placas de ateroma coronárias não explica a fisiopatologia de Miocardiopatia de Takotsubo.

A maioria dos estudos aponta a hipótese de disfunção miocárdica mediada por catecolaminas como a via final na patogénese de Miocardiopatia de Takotsubo. Este mecanismo sugere que um papel importante é desempenhado pela activação do sistema nervoso simpático, a qual seria desencadeada por um evento stressante. Não obstante, embora uma situação de stress intenso esteja na origem de Miocardiopatia de Takotsubo, existe escassa evidência sobre os factores que a originam.

É conhecida a associação entre sintomas depressivos e o aumento do risco cardiovascular. Estudos retrospectivos recentes têm sugerido que a existência de doença psiquiátrica e características pré-morbidas pode ser um importante factor predisponente de Miocardiopatia de Takotsubo. Estas evidências sugerem a influência de factores psicossociais na incidência de Miocardiopatia de Takotsubo.

Esta revisão de literatura tem como objectivo reunir a evidência científica disponível que permita responder, pelo menos em parte, à questão de quais os aspectos psicossociais e qual o seu papel na patogénese, prevalência e prognóstico de Miocardiopatia de Takotsubo.

Palavras-Chave

Miocardiopatia de Takotsubo; Aspectos Psicossociais; Factores Predisponentes; Insuficiência Cardíaca.

Abstract

The prevalence of Takotsubo Cardiomyopathy accounts for 1-3% of all patients suspected to have acute coronary syndrome. Whereas the pathophysiology remains uncertain, both patients with Takotsubo Cardiomyopathy and acute coronary syndrome share common cardiovascular risk factors. Although, angiographic findings depict that atheroma embolic causes do not explain its pathophysiologic mechanisms.

Most scientific evidence singles out the catecholamine-mediated hypothesis as the primal mechanism of myocardial stunning in Takotsubo Cardiomyopathy. This mechanism points sympathetic nervous system activation as a key factor, which would be triggered by sudden stress. Nevertheless, as much as a stressful event is frequently the precipitator of Takotsubo Cardiomyopathy, little is known about the factors preceding it.

Although, it is known the association between depressive symptoms and increase of cardiovascular mortality risk. Recent retrospective studies have suggested that psychiatric disease and pre-morbid characteristics could play an important role in predisposing risk factors for Takotsubo Cardiomyopathy. This finding suggests plausible influence of psychosocial factors on Takotsubo Cardiomyopathy.

This literature review has the purpose to gather the scientific available evidence that would allow to answer, at least partially, to the question of which psychosocial factors and the role they play in pathophysiology, prevalence and prognosis of Takotsubo Cardiomyopathy.

Key-words

Takotsubo Cardiomyopathy; Psychosocial Aspects; Predisposing Factors; Heart Failure.

Índice

Dedicatória	ii
Agradecimentos	iii
Resumo.....	iv
Palavras-Chave	iv
Abstract	v
Key-woords.....	v
Lista de Acrónimos	vii
Índice.....	vi
Capítulo 1: Introdução.....	1
Objectivos.....	2
Metodologia	3
Capítulo 2: Epidemiologia e Fisiopatologia	4
2.1 Epidemiologia.....	4
2.2 Fisiopatologia	4
Capítulo 3: Manifestações Clínicas e Diagnóstico	7
3.1 Manifestações Clínicas	7
3.2 Diagnóstico.....	8
Capítulo 4: Tratamento e Prognóstico	9
4.1 Tratamento.....	9
4.2 Prognóstico e <i>Follow-up</i>	9
Capítulo 5: Aspectos Psicossociais: Factores de Risco/Predisponentes, Perturbações Afetivas e de Ansiedade, Prevalência de Comorbilidades e Valor Predictivo da VRC	11
5.1 Factores de Risco/Predisponentes.....	11
5.2 Perturbações Afetivas e de Ansiedade.....	14
5.3 Valor Predictivo da VRC.....	15
5.4 Prevalência de Comorbilidades.....	16
Conclusões Finais	19
Referências Bibliográficas	20

Lista de Acrônimos

MTT	Miocardiopatia de Takotsubo
SCA	Síndrome Coronário Agudo
EAMST	Enfarte Agudo do Miocárdio com elevação do segmento-ST
NIS	<i>Nationwide Inpatient Sample</i>
VE	Ventrículo Esquerdo
DVE	Disfunção Ventricular Esquerda
NPY	Neuropeptídeo Y
RM	Ressonância Magnética
ECG	Electrocardiograma
ICA	Insuficiência Cardíaca Aguda
IECA	Inibidor da Enzima de Conversão da Angiotensina
HTA	Hipertensão Arterial
EAM	Enfarte Agudo do Miocárdio
DM	Diabetes Mellitus

Capítulo 1: Introdução

Durante os últimos 25 anos, um novo síndrome cardíaco caracterizado por disfunção transitória ventricular esquerda tem sido observado um pouco pelo mundo todo.

Originalmente descrito por Sato *et al*, em 1990s, Miocardiopatia de Takotsubo (MTT) apresenta-se como um síndrome coronário agudo (SCA) caracterizado por disfunção ventricular esquerda que tipicamente recupera de forma espontânea em alguns dias ou semanas(1).

Miocardiopatia de Takotsubo, descrito pela primeira vez no Japão dos anos 90, tem o seu nome derivado da imagem “produzida” pelo coração afectado quando observado no angiograma. Também chamado de *apical ballooning* ou *broken heart syndrome*, a forma característica (de corpo estreito e dilatação do ápex) produzida pelo ventrículo esquerdo (VE) no final da sístole, faz lembrar a forma de um pote usado como armadilha para polvos pelo povo japonês(2).

A apresentação clínica dos doentes é semelhante àquela manifestada por doentes com enfarte agudo do miocárdio com elevação do segmento-ST (EAMST), podendo experienciar dor no peito ou falta de ar(3). De facto, mais de 70% das pessoas com MTT apresentam como sintomas iniciais dor torácica de início súbito e dispneia, e os exames complementares mostram elevação do segmento-ST no electrocardiograma, biomarcadores cardíacos (troponinas) elevados no plasma e geralmente ausência de lesão arterial oclusiva no angiograma coronário(4).

São vários os factores potencialmente envolvidos na etiologia de MTT, podendo distinguir-se entre factores predisponentes ou de risco, *triggers* e mecanismos fisiopatológicos(5). O mecanismo fisiopatológico está longe de ser inteira e plenamente conhecido, mas a hipótese mais aceite baseia-se no excesso de activação simpática cardíaca acompanhada de disfunção parassimpática, resultando na libertação de grandes quantidades de catecolaminas e redução do fluxo sanguíneo cardíaco(6).

Stresse ou trauma emocional, psicológico ou físico representam a maior parte dos desencadeadores de fase aguda da doença(2), e são cada vez mais conhecidas as comorbilidades e características clínicas dos doentes. O conhecimento destes aspectos poderá ter um papel potencialmente central na compreensão da doença.

Os critérios de diagnóstico não são completamente consensuais e este tem sido aplicado como um diagnóstico de exclusão. Estima-se que esta condição seja responsável por 2 a 3% do total

de admissões em unidades de cuidados coronários(7), e de forma a evitar sobre ou sob diagnósticos, consenso mundial no estabelecimento de critérios diagnóstico comuns para MTT é fundamental para a classificação, identificação, tratamento e prognóstico da doença(8).

Actualmente não existem terapêuticas específicas dirigidas a MTT(9).

Objectivos

Esta revisão de literatura tem como objectivo reunir a evidência científica disponível que permita responder, pelo menos em parte, à questão de quais os aspectos psicossociais e qual o seu papel na patogénese, prevalência e prognóstico de Miocardiopatia de Takotsubo.

Metodologia

Para a realização desta revisão bibliográfica procedeu-se a uma pesquisa na base de dados *Pubmed*, de Setembro de 2017 a Maio de 2018, com as seguintes palavras-chave: Takotsubo Cardiomyopathy, Takotsubo Syndrome, Psychological Aspects, Psychosocial Aspects, Stress Cardiomyopathy, Mental Cardiomyopathy. Foram essencialmente considerados os artigos publicados em língua inglesa nos últimos 10 anos. Da análise dos artigos encontrados resultou a realização de uma revisão bibliográfica sobre a epidemiologia, fisiopatologia, manifestações clínicas, diagnóstico, prognóstico e aspectos psicossociais da Miocardiopatia de Takotsubo.

Capítulo 2: Epidemiologia e Fisiopatologia

2.1 Epidemiologia

Embora inicialmente reportado no Japão, MTT tem sido observada em todo o mundo.

O maior *cohort* realizado em pacientes com MTT foi apresentado pela *Nationwide Inpatient Sample* (NIS), nos Estados Unidos da América. Em 2008, Deshmukh e colegas analisaram os dados de 6837 doentes com MTT fornecidos pela NIS, e confirmaram as conclusões de alguns *cohorts* mais pequenos realizados previamente: esta condição afecta maioritariamente mulheres em idade pós-menopausa (aproximadamente 90% dos doentes analisados no *cohort* tinham mais de 50 anos e aproximadamente 90% eram mulheres). Adicionalmente, 70% dos pacientes eram caucasianos e apenas 1% era asiático, confirmando assim, também, que a condição não é confinada à população japonesa.(2) Aliás, a prevalência de MTT em diferentes grupos étnicos é semelhante(4), e apenas 3% dos doentes são diagnosticados antes dos 50 anos de idade(3).

Nos últimos anos, um número crescente de pacientes com suspeita de SCA referidos à angiografia coronária permitiu-nos perceber melhor a verdadeira incidência de MTT. No presente, e após análise de várias séries de doentes, estima-se que 2% de todos os pacientes com apresentação suspeita de SCA constituem, na verdade, um diagnóstico de Miocardiopatia de Takotsubo, sendo que a larga maioria destes são mulheres com idade superior a 50 anos(4, 10). Se apenas as mulheres fossem consideradas, cerca de 10% de todos os doentes com apresentação suspeita de SCA seriam correctamente identificados como MTT(2).

Estima-se que a incidência de MTT seja de cerca de 100 novos casos por milhão de pessoas por ano. Na verdade, a melhoria na caracterização clínica desta condição tem permitido operar uma tentativa de mudança de paradigma onde, tendo partido como um diagnóstico de exclusão de EAMST, MTT tenta agora perfilar-se com um conjunto de características clínicas e diagnósticas distintas que lhe permitam assumir-se como um diagnóstico válido(4).

2.2 Fisiopatologia

A etiologia da MT ainda não é inteiramente conhecida hoje em dia. Várias teorias têm sido adiantadas, no entanto nenhuma foi testada em grandes investigações sistemáticas.

A hipótese mais consensual, apoiada pela presença de níveis plasmáticos suprafisiológicos de catecolaminas em pacientes com MTT em fase aguda, e pelos achados histopatológicos de toxicidade induzida por catecolaminas (inflamação focal e necrose em banda) em biopsias de miocárdio, estabelece que o comprometimento do miocárdio é, naturalmente, mediado por catecolaminas (3).

Vários estudos sugerem que a estimulação excessiva dos receptores β -adrenérgicos induzida por catecolaminas está associada a alterações na expressão genética de proteínas reguladoras de cálcio, o que leva a distúrbios de contractilidade. Curiosamente, Nef *et al*, documentaram níveis notavelmente altos de sarcolipina (uma proteína envolvida na regulação da actividade de bombas de cálcio e contractilidade cardíaca) em cardiomiócitos do ventrículo esquerdo (VE) em pacientes com MTT(11).

Durante a fase aguda de disfunção ventricular esquerda (DVE), altas doses de sarcolipina podem reduzir a libertação de cálcio, levando à deficiência de cálcio intracardíaco e subsequente comprometimento miocárdico. Lyon e colegas propuseram o papel da adrenalina como promotor de mudança na estrutura da proteína G, permitindo dessa forma assegurar protecção contra os efeitos proapoptóticos da activação dos receptores β_1 -adrenérgicos, enquanto promove efeitos inotrópicos negativos.(3)

Os motivos que levam à excessiva libertação de catecolaminas permanecem por descobrir completamente, mas admite-se um papel importante para uma resposta simpática desproporcionada a um evento de stress; a resposta do organismo à quantidade anormal de catecolaminas circulantes tem sido tentada explicar por 3 mecanismos não exclusivos: multiespasma vascular, comprometimento miocárdico induzido por catecolaminas e variações no pós-carga ventricular(12).

Apostado numa explicação diferente, Esler, 2017, sugeriu que, embora sendo central o papel dos nervos simpáticos cardíacos na fisiopatologia da doença, a distribuição dos defeitos de contractilidade no miocárdio não corresponde à densidade de distribuição dos nervos simpáticos no coração (Pierpont et al, 1985). Na verdade, a densidade de terminações nervosas aumenta em direcção à base e, por isso, sendo a condição mediada por via nervosa, seria expectável que se verificasse o contrário, mais defeitos de contractilidade na base e não no ápex. (7)

Assim, e de acordo com seus estudos sobre defeitos cardíacos causados por stress mental, teria que existir outro neurotransmissor que seguisse esta distribuição. Foi apontado outro neurotransmissor simpático possivelmente envolvido neste processo, o neuropeptídeo Y (NPY).(7)

Libertado pelos nervos simpáticos, o NPY actua como vasoconstrictor no coração. Elevadas concentrações de neurotransmissor levam à diminuição do fluxo sanguíneo cardíaco sendo, desta forma, a MTT uma forma de disfunção ventricular isquémica. A presença de NPY pode ser demonstrada, por exemplo, em pacientes que sofrem de perturbação de pânico durante um ataque activo, circunstância que leva ao excesso de activação simpática cardíaca. Além disso, o padrão de concentração ventricular de NPY, assim como o padrão de disfunção ventricular na MTT, aumenta desde a base até ao ápex, sugerindo, por isso, algum tipo de ligação entre ambos. Ainda, o facto de o NPY não ser um agente directamente arritmogénico pode ajudar a explicar a escassez de arritmias fatais nesta condição. (4)

Por outro lado, a redução efectiva do fluxo sanguíneo cardíaco nos pacientes afectados não é uma certeza, sendo a dificuldade em realizar os exames complementares em tempo útil um obstáculo à sua comprovação.(7)

Capítulo 3: Manifestações Clínicas e Diagnóstico

3.1 Manifestações Clínicas

A apresentação clínica na MTT é caracterizada por disfunção aguda ventricular esquerda, aparecendo geralmente após um evento súbito de stresse físico ou emocional(8).

Os pacientes apresentam-se tipicamente com dor torácica de origem cardíaca, a qual pode mimetizar um SCA, e muitos apresentam também dispneia. Embora as artérias coronárias não apresentem lesões oclusivas, mudanças agudas no traçado electrocardiográfico sugerem causa isquémica. De facto, anomalias electrocardiográficas são descritas em mais de 95% dos doentes com MMT em fase aguda, e tipicamente consistem em elevação ou depressão do segmento-ST, ondas Q profundas e inversão da onda T, e prolongamento significativo do intervalo QT(6). Níveis aumentados de enzimas cardíacas, sugestivos de lesão aguda do miocárdio, estão frequentemente presentes.(6, 8)

Disfunção ventricular esquerda e anormalidades do movimento da parede são tipicamente observadas, afectando o ápex, e frequentemente o miocárdio mesoventricular, mas poupando a base. Nos exames de imagem realizados (ventriculografia, ecocardiograma ou ressonância magnética (RM) cardíaca), estas anormalidades do VE assemelham-se a um frasco com um pescoço estreito e curto e um corpo arredondado e dilatado (forma que se parece com as armadilhas de polvos usadas pelos japoneses e do qual deriva o nome da doença). No ecocardiograma observa-se tipicamente dilatação da porção apical do ventrículo esquerdo - chamado *apical ballooning* - e hipercontractilidade associada a diminuição da fracção de ejeção ventricular esquerda(3); observa-se um coração cuja forma, no final da sístole, difere do compromisso de movimento da parede ventricular típico de EAM.(7)

A hipercontractilidade da base do miocárdio pode gerar obstrução do tracto de saída do VE na presença de hipocinésia apical e da parede medial. O último elemento da síndrome constitui o carácter transitório das anormalidades de função e movimento verificadas na parede ventricular, que regressam ao estado fisiológico em dias ou semanas após a fase aguda(13, 14).

3.2 Diagnóstico

Sem ainda ter sido conseguida uma uniformização, são várias as indicações e propostas diagnósticas sugeridas ao longo dos anos. Além dos critérios Jonh Hopkins (2012), Gotemburgo (2013) e *Heart Failure Association* da Sociedade Europeia de Cardiologia (2015)(9), o conjunto de critérios mais amplamente aceite parece ser aquele proposto pelo *Mayo Clinic* em 2004 e revisitado em 2014, assente em parâmetros de natureza funcional e anatómica, dados electrocardiográficos e biomarcadores.(8) Na ausência de um teste diagnóstico único, os critérios de diagnóstico da Mayo Clinic procuram aglomerar em si as características chave que permitam aos clínicos identificar e distinguir MTT dos respectivos diferenciais, nomeadamente SCA, miocardite e feocromocitoma.(9)

Critérios Diagnóstico Mayo Clinic para Miocardiopatia de Takotsubo(9)

Todos os seguintes devem estar presentes.

1. Hipocinésia, acinesia ou discinésia transitória nos segmentos médios do ventrículo esquerdo com ou sem envolvimento apical; as anormalidades de movimento da parede ventricular estendem-se além de um território vascular epicárdico; frequentemente mas não sempre está presente um factor desencadeador (*trigger*);
2. Ausência de doença coronária oclusiva ou evidência angiográfica de ruptura aguda de placas de ateroma.
3. Anormalidades de novo no electrocardiograma ECG (elevação do segmento-ST e/ou inversão da onda T;
4. Ausência de feocromocitoma e miocardite ou outra causa de DVE.

Este conjunto de critérios foi desenhado para ser aplicado à data de admissão hospitalar, e é premente a necessidade de avaliação e *follow-up* por exames de imagem de forma a poder confirmar-se o carácter transitório da disfunção.(9)

Presente em todos os conjuntos de critérios propostos, o princípio de ausência de lesão coronária potencialmente causadora de anomalias de movimento da parede ventricular remete esta entidade, Miocardiopatia de Takotsubo, para um diagnóstico de exclusão(9).

Tendo em conta que a evidência científica disponível sobre a fisiopatologia desta doença é ainda limitada, é altamente provável que estes critérios continuem a sofrer alterações ao longo do tempo, alterações essas propostas em face dos novos conhecimentos que surgirão. (9) Não obstante o diagnóstico não ser consensual, é primordial não incorrer no risco de erro diagnóstico, pois o falhanço em reconhecer um SCA ou outro dos seus diferenciais pode revelar-se fatal.(9)

Capítulo 4: Tratamento e Prognóstico

4.1 Tratamento

À luz da evidência actual não existe informação disponível que permita recomendar com confiança estratégias preventivas após o evento agudo. O tratamento desta condição passa por medidas hospitalares de suporte, tratamento das causas subjacentes no caso de estarmos perante MTT secundária, controlo e tratamento dirigido das comorbilidades e factores de risco, e passa também pela estratificação do risco para ser prestado o tratamento médico a quem dele necessita e não se incorrer no risco de iatrogenia em doentes que não precisam de intervenção(5).

4.2 Prognóstico e *Follow-up*

O prognóstico de longo termo em doentes com MTT é excelente(13).

Uma das características desta síndrome é a recuperação total da função cardíaca, bem como das anormalidades visíveis nos exames de imagem. A maioria dos pacientes apresenta uma melhoria significativa da função sistólica ao fim de uma semana e alcança a recuperação total geralmente após um mês do início dos sintomas(15). No entanto, a reversibilidade dos sintomas pode ocorrer em apenas 48 horas, bem como estender-se até aos 2 meses(14).

Embora o prognóstico seja favorável comparativamente ao de SCA, complicações agudas intra-hospitalares (envolvimento do ventrículo direito, insuficiência cardíaca aguda (ICA), obstrução do tracto de saída do VE, regurgitação mitral, choque cardigénico, arritmias cardíacas, tamponamento pericárdico e ruptura miocárdica) contribuem para a taxa mortalidade hospitalar que varia entre 1% e 4,5%(3).

Nenhum ensaio randomizado demonstrou até agora a eficácia em tentar prevenir complicações letais ou em tratar as anormalidades da parede ventricular. A mortalidade depende das condições de base do doente, e sabe-se que desenvolvimento de MTT secundária apresenta pior prognóstico em relação à MTT primária(1).

Recorrência da doença é observada em 5-22% dos pacientes, e geralmente ocorre entre o primeiro mês e os 10 anos seguintes após o início dos sintomas. Múltiplos eventos de MTT no mesmo indivíduo foram observados, e a sua recorrência não conseguiu ser prevenida pela administração de B-bloqueadores, bloqueadores dos canais de cálcio ou inibidores da enzima

de conversão da angiotensina (IECA). Manifestações iniciais de MTT e recorrências foram observadas em doentes em terapêutica contínua com β -bloqueadores dirigida à hipertensão arterial (HTA), sugerindo por isso fraca ou nenhuma associação com o valor preventivo desta classe de fármacos na MTT. No entanto, Singh e colegas relataram que a administração de IECA e bloqueadores dos receptores da angiotensina têm potencial para reduzir a taxa de recorrências em pacientes com MTT. Relativamente aos β -bloqueadores não foi verificada a mesma potencialidade(1).

Por norma, devem considerar-se os diagnósticos diferenciais, ou outro, num paciente com suspeita de MTT que não viu a sua função sistólica normalizar ao fim de doze semanas após o início dos sintomas(15).

Capítulo 5: Aspectos Psicossociais: Factores de Risco/Predisponentes, Perturbações Afectivas e de Ansiedade, Prevalência de Comorbilidades e Valor Predictivo da VRC

5.1 Factores de Risco/Predisponentes

Factores que podem aumentar a susceptibilidade a MT

Agentes e eventos causadores de stress, quer seja ele físico ou mental, são uma constante à nossa volta e fazem parte do dia-a-dia, tornando-se impossível para nós que os evitemos a todos. No entanto, apenas um pequeno número de indivíduos acaba por desenvolver MTT, o que nos sugere que existirão determinados factores de risco, ou predisponentes, que tornam uns indivíduos mais susceptíveis do que outros.

Assumindo que a hiperestimulação simpática desempenha um papel central na etiologia da doença, então estes factores de risco, ou factores predisponentes, aumentam a susceptibilidade a desenvolver a doença pelo aumento desproporcionado da resposta simpática ao stress, ou pelo aumento da sensibilidade miocárdica às catecolaminas(16).

Outros mecanismos propostos são disfunção autonómica crónica, disfunção endotelial hereditária e possíveis anomalias genéticas na codificação simpática.(16)

Factores Hormonais

A esmagadora preponderância de mulheres em idade pós-menopausa em todas as séries de pacientes analisadas sugere fortemente a influência hormonal no processo fisiopatológico(10).

À medida que as mulheres envelhecem, a actividade vagal cardíaca e a sensibilidade dos barorreceptores vai diminuindo; por outro lado, dá-se um aumento na actividade simpática. Nas mulheres em idade pós-menopausa, a responsividade dos receptores cardiovasculares β -adrenérgicos está diminuída e a responsividade dos receptores cardiovasculares α_1 .

adrenérgicos está aumentada. Tendo em conta que a os estrogénios diminuem a resposta simpática ao stresse, a actividade simpática substitui, assim, a actividade parassimpática como principal regulador do sistema cardiovascular das mulheres à medida que ficam mais velhas. Concomitantemente, aumentam a sensibilidade cardíaca e vascular aos efeitos das catecolaminas, tornando-as, desta forma, particularmente susceptíveis ao aparecimento de MTT(16).

Stresse crónico e eventos de vida *major*

Stresse psicológico ou emocional, tal como o causado pela morte de um familiar ou amigo, ou aquele induzido pela experiência de um desastre natural, ou ainda stresse físico intenso, precedem na maioria das vezes o estabelecimento de MT. Contudo, 1 em cada 5 pacientes não relata nenhum tipo de stresse anterior ao aparecimento dos sintomas. Mais curioso, recentemente foi mostrado que MTT pode desenvolver-se após um evento de vida extremamente positivo, sugerindo-se, até, a nomenclatura de *happy heart syndrome* (em alusão ao nome muitas vezes atribuído a esta condição - *broken heart syndrome*(4).

Vários estudos têm sugerido a relação entre exposição a stresse crónico ou traumas e susceptibilidade para desenvolver MTT. Kastaun *et al.* registou que 8 de 19 doentes com MTT tinham experienciado abuso físico, mental ou sexual, comparado com apenas 2 de 20 doentes com EAM, e duas de 20 pessoas saudáveis. Ademais, pacientes com MTT apresentavam maior probabilidade de terem experienciado um trauma emocional crónico, tal como a perda de um familiar próximo, assim como exibiam maior probabilidade de apresentarem conflitos familiares ou profissionais quando comparados com o grupo de indivíduos saudáveis.(3)

Consistentemente com estes achados, Summers *et al.* apontou que uma maior proporção de doentes com MTT eram divorciados, viviam sozinhos ou tinham sido vítimas de abuso físico ou emocional, quando comparados com doentes com EAMST ou indivíduos sem doença cardíaca.(3)

O papel do *coping* e traços de personalidade

A patogénese de doença cardíaca depende não só do número e severidade dos agentes causadores, mas também do uso ineficaz ou deficiente de estratégias de *coping*, ou simplesmente do uso errado destas estratégias, sendo a avaliação cognitiva negativa e o *locus* de controlo externo dois bons exemplos de estratégias de *coping* desfavoráveis e potenciadoras de doença(17)

Até à data, apenas dois estudos pequenos tentaram avaliar os benefícios de estratégias de *coping* adequadas em doentes com MTT. Num estudo retrospectivo, Hefner e colegas compararam a resposta de 31 pacientes com MTT e 104 participantes saudáveis a um questionário sobre estratégias de *coping* e observaram que doentes com MTT usam estratégias positivas (tal como auto-instruções positivas) muito menos frequentemente do que os indivíduos saudáveis. Não foram identificadas diferenças entre os grupos de doentes com MTT e EAM.(3)

Além disto, apenas um estudo pretendeu avaliar a associação entre MTT e prevalência de personalidade tipo D - caracterizada pela manifestação de afectividade negativa não dependente de situações e moderada a marcada inibição social. Curiosamente, e tendo em conta a estreita associação entre personalidade tipo D e ocorrência de perturbações afectivas que tem sido descrita, este inquérito revelou uma prevalência de personalidade tipo D, entre 37 pacientes com MTT desencadeada por stresse emocional severo, muito mais elevada do que no mesmo número de pacientes com EAM (76% versus 32%, respectivamente).(3, 18)

Wittstein *et al.* sugeriu a existência de uma correlação entre personalidade tipo D e MTT, traduzida em vulnerabilidade aumentada para o desenvolvimento de perturbações afectivas, e apoiada em características cognitivas e emocionais negativas (tal como afectividade negativa). Assim, por reduzir o tónus vagal e potenciar a resposta hormonal ao stresse (aumentando a libertação de cortisol), atributos associados a personalidade tipo D podem aumentar a susceptibilidade para desenvolver MTT. No entanto, o valor predictivo dos atributos de personalidade tipo D tem sido frequentemente criticado, e vários outros estudos não apoiam totalmente a correlação entre traços de personalidade pré-mórbidos e a patogénese de doença cardiovascular.(3)

Embora o mecanismo fisiológico exacto permaneça incerto, aspectos psicossociais parecem estar intimamente associados com o desenvolvimento de inflamação, excesso de activação simpática e actividade parassimpática inadequada, o que por si tem um papel substancial no aparecimento de doença cardiovascular. Neste contexto, níveis elevados de citocinas pró-inflamatórias e o aumento da actividade trombocítica, factor de risco para oclusão coronária e estabelecimento de doença cardíaca, foram descritos em pacientes com depressão e traços de personalidade tipo D. Ainda, activação persistente do SNC e alteração da actividade trombocítica induzida por catecolaminas foi observada após eventos traumáticos.(3)

5.2 Perturbações Afectivas e de Ansiedade

Pacientes depressivos apresentam comprometimento da resposta simpática ao stresse emocional, e uma parte dos doentes com perturbação depressiva *major* apresentam diminuição da recaptção de noradrenalina. Defeitos na recaptção e transportadores de catecolaminas também são descritos em pacientes com perturbação de ansiedade.(16)

Perturbações afectivas e perturbações de ansiedade têm sido identificadas em pacientes com MTT. (8)

Em linha de conta com a ideia de existir uma alta prevalência de perturbações afectivas e de ansiedade em doentes com MTT, Summers *et al*, demonstraram num estudo retrospectivo caso-controlo que 68% dos pacientes com MTT apresentavam depressão ou perturbação de ansiedade, e a prevalência destas condições era mais alta quando comparada com pacientes com EAM e pessoas saudáveis (controlos)(16).

É reconhecido que pacientes com perturbações afectivas e de ansiedade apresentam maior risco de vir a desenvolver doença cardiovascular, incluindo arritmias, EAM, insuficiência cardíaca e até morte súbita. Um estudo epidemiológico que abrangeu 5 cidades norte-americanas e 18000 adultos concluiu que o risco de desenvolver (HTA), EAM e acidente vascular cerebral (AVC) era maior em pacientes com perturbação de pânico quando comparado com os controlos saudáveis(19).

Em análises retrospectivas, depressão e perturbações de ansiedade são mais comumente identificadas em pacientes com MTT do que em doentes com EAMST, e do que a população hospitalar total exceptuando aqueles com patologia cardíaca(8).

Tal como corroboraram Delmas *et al*, quando demonstraram que tanto perturbação depressiva *major* como perturbação de ansiedade são mais comuns em pacientes com MTT (73% e 26% respectivamente) quando comparadas com pacientes com SCA (26% e 6 % respectivamente)(20).

Em 2015, o Registo Internacional de Takotsubo comparou os seus pacientes ($n = 455$) com pacientes com SCA do mesmo sexo, e com pacientes com SCA da mesma idade. Foi encontrada uma prevalência de perturbações psiquiátricas e neurológicas significativamente mais alta em pacientes com MTT quando comparados com os outros dois grupos, evidência que suporta a hipótese de associação entre perturbações neuropsiquiátricas e MTT(3).

Em mais análises retrospectivas, pacientes com MTT apresentavam maior probabilidade de serem divorciados, de viverem sozinhos e de terem história familiar de perturbações afectivas.(8)

5.3 Valor Predictivo da VRC

Pacientes com perturbações afectivas ou de ansiedade apresentam respostas simpáticas aumentadas a estímulos físicos ou emocionais considerados stressantes, assim como reduzida variabilidade de ritmo cardíaco (VRC).(3)

VRC é um indicador electrocardiográfico não invasivo que representa o controlo autonómico do coração. Este é um parâmetro extensivamente estudado em perturbações afectivas e de ansiedade(19).

VRC refere-se à capacidade de um organismo em variar o tempo de intervalo entre batimentos cardíacos, dependendo da carga cardíaca. Este indicador é controlado em grande medida pelo SNA e é dependente de actividade vagal. VRC reduzida é considerado um indicador de disfunção autonómica (isto é, activação simpática excessiva ou activação parassimpática inadequada)(19)

VRC é frequentemente encarado como um mediador entre perturbações psiquiátricas e doença cardíaca, e níveis diminuídos têm sido descritos em pacientes com perturbações afectivas, principalmente nos doentes que apresentam desregulação na actividade parassimpática.(19)

Em conjunto, estas respostas sugerem a presença de disfunção do SNA levando a excesso de activação simpática ou actividade parassimpática inadequada.(19)

Doentes com MTT apresentam VRC reduzida durante a fase aguda da doença, apoiando, assim, a hipótese de disfunção miocárdica devido a disfunção autonómica.(3)

Análises de vários investigadores que se dedicam ao estudo da VRC indicam que, tanto os parâmetros de tempo como de frequência demonstram predominância de actividade simpática e depressão da actividade parassimpática cardíaca durante a fase aguda da doença, em contraponto com a recuperação simpatico-vagal na fase de recuperação e *follow-up* em 3 meses.(16)

5.4 Prevalência de Comorbilidades

Summer et al, nas suas observações, constatou que a maioria dos seus doentes com MTT apresentava, pelo menos, duas das seguintes “características”: HTA, dislipidémia, diabetes mellitus (DM), história de tabagismo ou história familiar de doença cardiovascular(5).

Com o objectivo de identificar possíveis factores predisponentes de MTT, foi realizada uma revisão sistemática, colaborativa e internacional, tendo como foco as características clínicas e comorbilidades dos doentes com esta condição.

Desta colaboração fizeram parte 19 estudos, perfazendo um total de 1109 doentes incluídos. A esta revisão internacional foi dado o nome de COUNT(5).

Do número total de doentes, 158 eram homens (14%) e 951 mulheres (86%). A idade média da população em estudo variou entre os 59 e os 76 anos.

Factores de risco cardiovascular foram avaliados em todos os estudos incluídos, exibindo os seguintes resultados totais: obesidade presente em 171 doentes (17%), HTA presente em 604 doentes (54%), dislipidémia foi observada em 350 pacientes (32%), DM verificou-se em 185 doentes (17%) e 240 doentes (22%) afirmaram serem fumadores. (5)

Em primeiro lugar, esta revisão confirmou que a grande maioria dos doentes são mulheres no pós-menopausa, resultados esses corroborados quase na perfeição por Gianni *et al*, na sua revisão composta por 14 estudos e 284 doentes, apresentando uma proporção de mulheres de 89% e distribuição de idades compreendida entre os 58 e os 77 anos; esta associação reforça a ideia de que o défice de estrogénios decorrente da menopausa pode desempenhar um papel predisponente importante na fisiopatologia da doença. Seguidamente, a alta prevalência destes factores de risco cardiovascular é um resultado surpreendente, tendo em conta a ausência de doença coronária oclusiva nos mesmos doentes.(5)

Eventos precedentes à fase aguda da doença e manifestações clínicas na apresentação foram avaliados em todos os estudos incluídos, sendo estes os resultados apresentados: stresse emocional precedente ocorreu em 428 pacientes (39%) e stresse físico em 379 (35%). 612 Doentes (55%) apresentaram dor torácica e 283 doentes (26%) relataram dispneia. Praticamente metade dos doentes apresentou alterações do segmento ST no ECG (n=587; 53%) e ondas Q ou alterações da onda T (n=548; 49%). Ao ecocardiograma, a fracção de ejeção ventricular esquerda cifrou-se entre os 28 e 54%. (5)

Estes resultados confirmam a tendência que identifica um evento ou situação traumática como principal desencadeador da doença (7 a 8 em cada 10 doentes), mas embora stresse psicológico surja como principal *trigger* na MTT, a sua prevalência é quase sobreponível com

aquela apresentada pelo factor precedente stresse físico. Deste modo, este resultado mitiga em parte a ideia de stresse mental ser o principal e destacado despoletador da doença.(5)

Summers *et al*, teorizou que a susceptibilidade para desenvolver MTT poderia, em parte, estar relacionada com estados pré-mórbidos de doença cardiovascular e psiquiátrica. Mais recentemente, Sayed *et al*, constatou que, quando comparados com doentes ortopédicos e doentes com EAM, a prevalência de AVC, história de consumo de drogas de abuso, perturbações de ansiedade, perturbações de humor, doença maligna, DRC e sépsis eram mais comuns em pacientes com MTT.(5)

De facto, doentes com MTT apresentam uma prevalência de factores de risco pré-mórbido cardiovascular mais elevada do que a população em geral, e similar àquele observado em doentes com EAM. Numa série de 305 mulheres com disfunção aguda ventricular esquerda, Parodie *et al*, constatou não haver diferença na prevalência de hipertensão arterial, dislipidémia e hábitos tabágicos entre as mulheres que apresentavam MTT e aquelas que, ao invés, tinham EAM. Desta forma, levanta-se a dúvida sobre se a susceptibilidade para desenvolver MTT está, em parte, relacionada com a alta prevalência de factores de risco causadores de disfunção endotelial que, por si só, representa um factor predisponente de MTT.(5)

Os resultados apresentados pelo COUNT confirmam na sua maioria as observações prévias que têm sido feitas; cerca de 1 em cada 4 doentes (n=254; 24%) manifestou um tipo de perturbação psicológica - perturbação afectiva foi responsável por 13%, enquanto perturbação de ansiedade foi verificada em 9% dos doentes, contabilizando-se, assim, como principal comorbidade em doentes com MTT. Ainda, foi constatada a prevalência de várias doenças concomitantes com MTT, observando-se doença pulmonar em 151 doentes (15%) malignidade em 10% dos doentes, doença neurológica em 7% dos pacientes, DRC em 7% dos pacientes e patologia tiroidea em 6%.

Por último, o estudo COUNT demonstrou que a associação entre MTT e história de drogas de abuso, hábitos etílicos, cirurgia, doença hepática crónica, doença crónica do tecido conjuntivo e sépsis, é fraca e provavelmente devida ao acaso.(5)

De facto, a demonstração de que tanto factores de risco cardiovascular, como comorbidades conhecidamente associadas a produção excessiva de catecolaminas, apresentam uma alta prevalência em pacientes com MTT, apoia o conceito de que factores predisponentes podem desempenhar um papel crucial na fisiopatologia e estabelecimento da doença.(5)

A nova evidência trazida por estas observações deve despertar a atenção dos médicos para a necessidade, cada vez mais premente, de identificação e acompanhamento óptimo das

condições e comorbilidades associadas e que podem predispor os doentes ao aparecimento de MTT, ou impactar de forma negativa no prognóstico clínico. (5)

Conclusões Finais

A Miocardiopatia de Takotsubo é uma doença que tem ganho relevo nos últimos anos, sendo cada vez mais alvo da atenção da comunidade científica; a natureza não compreendida dos seus mecanismos fisiopatológicos tornam-na num objecto de estudo apetecível. Na verdade, pouco se sabe com certeza sobre tudo o que envolve esta doença, começando, claro, pela fisiopatologia, mas passando também pela distribuição dos factores de risco (ou predisponentes), pela assimetria na prevalência de género ou, mais recentemente, pelo papel que poderão desempenhar factores psicossociais específicos do indivíduo na etiologia ou prognóstico da doença.

A Miocardiopatia de Takotsubo apresenta-se como uma disfunção transitória ventricular esquerda, e a explicação fisiopatológica mais consensualmente aceite tem por base o excesso de activação simpática mediado por catecolaminas.

A apresentação clínica comum é em quase tudo idêntica àquela manifestada por doentes com síndrome coronário agudo, diferindo entre si nos achados angiográficos e no prognóstico; este é bastante melhor na Miocardiopatia de Takotsubo, sendo que a maioria dos doentes recupera em tempo útil e sem recorrências ou complicações.

São inúmeros os aspectos psicossociais potencialmente envolvidos nesta doença. Sabe-se hoje que uma série de factores, não considerados anteriormente, pode desempenhar um papel determinante na sua compreensão e conhecimento. Mais estudos têm sido realizados, e à medida que a evidência avança são relatadas mais associações entre exposição a stresse agudo ou crónico, físico ou emocional, traços de personalidade e estratégias de *coping*, coexistência de perturbações afectivas e de ansiedade, factores hormonais e factores de risco cardiovascular, e o aparecimento e desenvolvimento de Miocardiopatia de Takotsubo.

Estas evidências não podem ser ignoradas e juntamente com a melhoria e uniformização dos critérios diagnóstico, e aliada à atenção clínica cada vez mais aguçada para esta síndrome, podem permitir que mais doentes e de forma mais eficaz sejam diagnosticados, levando a que mais doentes sejam considerados em análises de caso maiores e internacionais, com o objectivo de ser feita uma avaliação exhaustiva da história médica, psiquiátrica e características clínicas destes doente que, com perseverança, nos levarão a saber mais sobre esta entidade que tem fascinado a comunidade científica nas últimas décadas.

Referências Bibliográficas

1. Akashi YJ, Ishihara M. Takotsubo Syndrome: Insights from Japan. *Heart Fail Clin.* 2016;12(4):587-95.
2. Akashi YJ, Nef HM, Lyon AR. Epidemiology and pathophysiology of Takotsubo syndrome. *Nat Rev Cardiol.* 2015;12(7):387-97.
3. Kastaun S, Gerriets T, Tschernatsch M, Yeniguen M, Juenemann M. Psychosocial and psychoneuroendocrinal aspects of Takotsubo syndrome. *Nat Rev Cardiol.* 2016;13(11):688-94.
4. Pelliccia F, Kaski JC, Crea F, Camici PG. Pathophysiology of Takotsubo Syndrome. *Circulation.* 2017;135(24):2426-41.
5. Pelliccia F, Parodi G, Greco C, Antonucci D, Brenner R, Bossone E, et al. Comorbidities frequency in Takotsubo syndrome: an international collaborative systematic review including 1109 patients. *Am J Med.* 2015;128(6):654 e11-9.
6. Ranieri M, Finsterer J, Bedini G, Parati EA, Bersano A. Takotsubo Syndrome: Clinical Features, Pathogenesis, Treatment, and Relationship with Cerebrovascular Diseases. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2018;18(5):20.
7. Esler M. Mental stress and human cardiovascular disease. *Neurosci Biobehav Rev.* 2017;74(Pt B):269-76.
8. Veillet-Chowdhury M, Hassan SF, Stergiopoulos K. Takotsubo cardiomyopathy: a review. *Acute Card Care.* 2014;16(1):15-22.
9. Scantlebury DC, Prasad A. Diagnosis of Takotsubo cardiomyopathy. *Circ J.* 2014;78(9):2129-39.
10. Schneider B, Sechtem U. Influence of Age and Gender in Takotsubo Syndrome. *Heart Fail Clin.* 2016;12(4):521-30.
11. Merli E, Sutcliffe S, Gori M, Sutherland GG. Tako-Tsubo cardiomyopathy: new insights into the possible underlying pathophysiology. *Eur J Echocardiogr.* 2006;7(1):53-61.
12. 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. *Eur J Heart Fail.* 2016;18(1):8-27.

13. 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. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med.* 2008;5(1):22-9.
14. Sharkey SW. A Clinical Perspective of the Takotsubo Syndrome. *Heart Fail Clin.* 2016;12(4):507-20.
15. Komamura K, Fukui M, Iwasaku T, Hirotsu S, Masuyama T. Takotsubo cardiomyopathy: Pathophysiology, diagnosis and treatment. *World J Cardiol.* 2014;6(7):602-9.
16. Wittstein IS. The Sympathetic Nervous System in the Pathogenesis of Takotsubo Syndrome. *Heart Fail Clin.* 2016;12(4):485-98.
17. Widdershoven J, Kessing D, Schiffer A, Denollet J, Kupper N. How are depression and type D personality associated with outcomes in chronic heart failure patients? *Curr Heart Fail Rep.* 2013;10(3):244-53.
18. Denollet J, Schiffer AA, Spek V. A general propensity to psychological distress affects cardiovascular outcomes: evidence from research on the type D (distressed) personality profile. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2010;3(5):546-57.
19. Miu AC, Heilman RM, Miclea M. Reduced heart rate variability and vagal tone in anxiety: trait versus state, and the effects of autogenic training. *Auton Neurosci.* 2009;145(1-2):99-103.
20. Delmas C, Lairez O, Mulin E, Delmas T, Boudou N, Dumonteil N, et al. Anxiodepressive disorders and chronic psychological stress are associated with Tako-Tsubo cardiomyopathy- New Physiopathological Hypothesis. *Circ J.* 2013;77(1):175-80.