

ARTIGO ORIGINAL

Prognóstico em longo prazo de pacientes com síndrome de Takotsubo



Jelena R. Ghadri, MD,^{a,*} Ken Kato, MD, PHD,^{a,*} Victoria L. Cammann,^a Sebastiano Gili, MD,^{ab} Stjepan Jurisic, MD,^a Davide Di Vece, MD,^a Alessandro Candreva, MD,^a Katharina J. Ding,^a Jozef Micek,^a Konrad A. Szawan,^a Beatrice Bacchi,^a Rahel Bianchi,^a Rena A. Levinson,^{ac} Manfred Wischnewsky, PHD,^d Burkhardt Seifert, PHD,^e Susanne A. Schlossbauer, MD,^a Rodolfo Citro, MD, PHD,^f Eduardo Bossone, MD, PHD,^f Thomas Münzel, MD,^g Maike Knorr, MD,^g Susanne Heiner, MD,^g Fabrizio D'Ascenzo, MD, PHD,^b Jennifer Franke, MD,^h Annahita Sarcon, MD,ⁱ L. Christian Napp, MD,^j Milosz Jaguszewski, MD, PHD,^k Michel Noutsias, MD,^l Hugo A. Katus, MD,^h Christof Burgdorf, MD,^m Heribert Schunkert, MD,^{no} Holger Thiele, MD,^p Johann Bauersachs, MD,^j Carsten Tschöpe, MD,^q Burkert M. Pieske, MD, PHD,^q Lawrence Rajan, MD,^r Guido Michels, MD,^s Roman Pfister, MD,^s Alessandro Cuneo, MD,^t Claudius Jacobshagen, MD,^u Gerd Hasenfuß, MD,^u Mahir Karakas, MD,^{vw} Wolfgang Koenig, MD,^{no} Wolfgang Rottbauer, MD,^x Samir M. Said, MD,^y Ruediger C. Braun-Dullaues, MD,^y Adrian Banning, MD,^z Florim Cuculi, MD,^{aa} Richard Kobza, MD,^{aa} Thomas A. Fischer, MD,^{bb} Tuija Vasankari, MD,^{cc} K.E. Juhani Airaksinen, MD,^{cc} Grzegorz Opolski, MD,^{dd} Rafal Dworakowski, MD,^{ee} Philip MacCarthy, MD, PHD,^{ee} Christoph Kaiser, MD,^{ff} Stefan Osswald, MD,^{ff} Leonarda Galiuto, MD, PHD,^{gg} Filippo Crea, MD,^{gg} Wolfgang Dichtl, MD, PHD,^{hh} Klaus Empen, MD,^{hij} Stephan B. Felix, MD,^{hij} Clément Delmas, MD,^{kk} Olivier Lairez, MD, PHD,^{kk} Ibrahim El-Battrawy, MD,^{llmm} Ibrahim Akin, MD,^{llmm} Martin Borggrefe, MD,^{llmm} John Horowitz, MBBS, PHD,ⁿⁿ Martin Kozel, MD,^{oo} Petr Tousek, MD, PHD,^{oo} Petr Widimský, MD, PHD,^{oo} Ekaterina Gilyarova, MD,^{pp} Alexandra Shilova, MD, PHD,^{pp} Mikhail Gilyarov, MD, PHD,^{pp} David E. Winchester, MD,^{qq} Christian Ukena, MD,^{rr} Jeroen J. Bax, MD, PHD,^{ss} Abhiram Prasad, MD,^{tt} Michael Böhm, MD,^{rr} Thomas F. Lüscher, MD,^{uu,vv} Frank Ruschitzka, MD,^a Christian Templin, MD, PHD,^a

RESUMO

CONTEXTO O prognóstico da síndrome de Takotsubo (STT) ainda é controverso devido à escassez de dados disponíveis. Além disso, o efeito dos fatores desencadeantes continua indefinido.

OBJETIVOS Este estudo comparou o prognóstico entre pacientes com STT e com síndrome coronariana aguda (SCA) e investigou os resultados em curto e longo prazo da STT com base em diferentes fatores desencadeantes.

MÉTODOS Os pacientes com STT foram inscritos no Registro Internacional de Takotsubo. A mortalidade em longo prazo de pacientes com STT foi comparada a uma coorte de pacientes com SCA de idade e sexo correspondentes. Além disso, os resultados em curto e longo prazo foram comparados entre os diferentes grupos de acordo com as condições desencadeantes.

RESULTADOS No geral, pacientes com STT tiveram um risco de mortalidade em longo prazo comparável com pacientes com SCA. Dos 1.613 pacientes com STT, um desencadeador emocional foi detectado em 485 (30%). Dos 630 pacientes (39%) relacionados a desencadeadores físicos, 98 (6%) apresentaram distúrbios neurológicos agudos; nos outros 532 pacientes (33%), as condições desencadeantes foram atividades físicas, condições médicas ou procedimentos. Os 498 pacientes (31%) restantes não apresentaram um desencadeador identificável. Os pacientes com STT relacionados ao estresse físico apresentaram taxas de mortalidade mais altas em comparação aos pacientes com SCA durante o acompanhamento em longo prazo, enquanto os pacientes relacionados ao estresse emocional apresentaram melhores resultados em comparação aos pacientes com SCA.

CONCLUSÕES No geral, os pacientes com STT apresentaram resultados em longo prazo comparáveis aos pacientes com SCA de idade e sexo correspondentes. Além disso, demonstramos que a STT pode ser benigna ou uma condição que ameaça a vida, dependendo do fator de estresse incitante. Propomos uma nova classificação baseada em desencadeadores, que pode ser usada como uma ferramenta clínica para prever os resultados em curto e longo prazo da STT. [International Takotsubo Registry (InterTAK Registry); NCT01947621] (J Am Coll Cardiol 2018;72:874-82) © 2018 pela American College of Cardiology Foundation.



Ouçã o áudio com o resumo deste artigo, apresentado pelo editor-chefe do JACC, Dr. Valentin Fuster.



^a University Heart Center, Department of Cardiology, University Hospital Zurich, Zurich, Suíça; ^b Division of Cardiology, Department of Medical Sciences, AOU Città della Salute e della Scienza, University of Turin, Turin, Itália; ^c Division of Biological Sciences, University of California, San Diego, La Jolla, California, EUA; ^d Department of Mathematics and Computer Science, University of Bremen, Bremen, Alemanha; ^e Department of Biostatistics, Epidemiology, Biostatistics and Prevention Institute, University of Zurich, Zurich, Suíça; ^f Heart Department, University Hospital "San Giovanni di Dio e Ruggi d'Aragona", Salerno, Itália; ^g Cardiology 1, Center for Cardiology, University Medical Center Mainz, Mainz, Alemanha; ^h Department of Cardiology, Heidelberg University Hospital, Heidelberg, Alemanha; ⁱ University of Southern California, Keck School of Medicine, Los Angeles, California, EUA; ^j

A síndrome de Takotsubo (STT) tem sido considerada uma condição relativamente benigna desde sua descrição inicial em 1990 (1). Recentemente, revelamos a STT como uma condição que ameaça a vida, com resultados adversos intra-hospitalares comparáveis à síndrome coronariana aguda (SCA) (2). No entanto, há escassez de dados de resultados em longo prazo de pacientes com STT em comparação a pacientes com SCA.

A STT pode estar associada a um estressor prévio físico ou emocional, e aproximadamente 2/3 dos pacientes apresentam eventos desencadeantes identificáveis (2, 3). Dados recentes indicaram que os resultados intra-hospitalares em pacientes com STT com doença prévia são piores que os de pacientes com um estressor emocional ou sem um estressor identificado (4-6). No entanto, o efeito de desencadear eventos em resultados em curto e longo prazo ainda não foi totalmente investigado. E isso é de especial interesse, pois fatores desencadeantes podem afetar significativamente o prognóstico de STT. Os estressores físicos incluem um amplo espectro de condições, como condições neurológicas, feocromocitoma e outras atividades físicas, condições médicas ou procedimentos (7, 8), comprovando a hipótese de que pacientes com diferentes desencadeadores físicos apresentam resultados diferentes.

Os objetivos do presente estudo são comparar o prognóstico entre pacientes com STT e SCA e investigar resultados em curto e longo prazo de STT de acordo com diferentes desencadeadores e usando o banco de dados da coorte de registro do InterTAK (Takotsubo Internacional) (2, 9).

MÉTODOS

PACIENTES E CRITÉRIOS DE INCLUSÃO. Os pacientes com STT foram incluídos a partir do Registro InterTAK, conforme descrito anteriormente (2, 10). Os dados foram consultados na University Hospital Zurich e em 25 hospitais colaboradores em nove países (Áustria, Finlândia, França, Alemanha, Itália, Polônia, Suíça, Reino Unido e Estados Unidos) de 1º de janeiro de 2011 a 31 de dezembro de 2014. A STT foi definida com base em critérios diagnósticos modificados da Mayo Clinic (2, 11): 1) uma anormalidade contrátil transitória no ventrículo esquerdo além de uma distribuição única da artéria coronária epicárdica; 2) a ausência de doença arterial coronariana obstrutiva ou evidência angiográfica de ruptura aguda da placa, o que pode explicar a anormalidade contrátil; 3) novas anormalidades eletrocardiográficas ou elevação dos valores de troponina cardíaca; e 4) au-

ABREVIATURAS E ACRÔNIMOS

IC = intervalo de confiança
RR = razão de risco
SCA = síndrome coronariana aguda
STT = síndrome de Takotsubo

Department of Cardiology and Angiology, Hannover Medical School, Hannover, Alemanha; ⁴ First Department of Cardiology, Medical University of Gdansk, Gdansk, Polónia; ⁵ Department of Internal Medicine III, Division of Cardiology, Angiology and Intensive Medical Care, University Hospital Halle, Martin-Luther-University Halle, Halle (Saale), Alemanha; ⁶ Heart and Vascular Centre Bad Bevensen, Bad Bevensen, Alemanha; ⁷ Deutsches Herzzentrum München, Technische Universität München, Munich, Alemanha; ⁸ DZHK (German Centre for Cardiovascular Research), partner site Munich Heart Alliance, Munich, Alemanha; ⁹ Heart Center Leipzig, University Hospital, Department of Internal Medicine/Cardiology, Leipzig, Alemanha; ¹⁰ Department of Cardiology, Charité, Campus Rudolf Virchow, Berlin, Alemanha; ¹¹ TJ Health Partners Heart and Vascular, Glasgow, Kentucky; ¹² Department of Internal Medicine III, Heart Center University of Cologne, Cologne, Alemanha; ¹³ Krankenhaus "Maria Hilf" Medizinische Klinik, Stadtlohne, Alemanha; ¹⁴ Clinic for Cardiology and Pneumology, Georg August University Goettingen, Goettingen, Alemanha; ¹⁵ Department of General and Interventional Cardiology, University Heart Center Hamburg, Hamburg, Alemanha; ¹⁶ DZHK (German Centre for Cardiovascular Research), partner site Hamburg/Kiel/Luebeck, Hamburg, Alemanha; ¹⁷ Department of Internal Medicine II-Cardiology, University of Ulm, Medical Center, Ulm, Alemanha; ¹⁸ Internal Medicine/Cardiology, Angiology, and Pneumology, Magdeburg University, Magdeburg, Alemanha; ¹⁹ Department of Cardiology, John Radcliffe Hospital, Oxford University Hospitals, Oxford, Reino Unido; ²⁰ Department of Cardiology, Kantonsspital Lucerne, Lucerne, Suíça; ²¹ Department of Cardiology, Kantonsspital Winterthur, Winterthur, Suíça; ²² Heart Center, Turku University Hospital and University of Turku, Turku, Finlândia; ²³ Department of Cardiology, Medical University of Warsaw, Warsaw, Polónia; ²⁴ Department of Cardiology, Kings College Hospital, Kings Health Partners, London, Reino Unido; ²⁵ Department of Cardiology, University Hospital Basel, Basel, Suíça; ²⁶ Department of Cardiovascular Sciences, Catholic University of the Sacred Heart Rome, Rome, Itália; ²⁷ University Hospital for Internal Medicine III (Cardiology and Angiology), Medical University Innsbruck, Innsbruck, Áustria; ²⁸ University Medicine Greifswald, Department of Internal Medicine B, Greifswald, Alemanha; ²⁹ DZHK (German Centre for Cardiovascular Research), partner site Greifswald, Greifswald, Alemanha; ³⁰ Department of Cardiology and Cardiac Imaging Center, University Hospital of Rangueil, Toulouse, França; ³¹ First Department of Medicine, Faculty of Medicine, University Medical Centre Mannheim (UMM) University of Heidelberg, Mannheim, Alemanha; ³² DZHK (German Centre for Cardiovascular Research), Partner Site, Heidelberg-Mannheim, Mannheim, Alemanha; ³³ Department of Cardiology, Basil Hetzel Institute, Queen Elizabeth Hospital, University of Adelaide, Adelaide, Austrália; ³⁴ Charles University in Prague and University Hospital Kralovske Vinohrady, Prague, República Checa; ³⁵ Intensive Coronary Care Unit, Moscow City Hospital #1 nomeado em homenagem a N. Pirogov, Moscow, Rússia; ³⁶ Department of Medicine, College of Medicine, University of Florida, Gainesville, Florida, EUA; ³⁷ Klinik für Innere Medizin III, Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg/Saar, Alemanha; ³⁸ Department of Cardiology, Leiden University Medical Centre, Leiden, Países Baixos; ³⁹ Division of Cardiovascular Diseases Mayo Clinic, Rochester, Minnesota, EUA; ⁴⁰ Center for Molecular Cardiology, Schlieren Campus, University of Zurich, Suíça; e ⁴¹ Royal Brompton and Harefield Hospitals Trust and Imperial College, London, Reino Unido. *Dra. Ghadri e Dr. Kato contribuíram igualmente para este trabalho. Dra. Ghadri recebeu um fundo de investigação "Filling the gap" da University of Zurich. Dr. Napp recebeu honorários de palestrante da Abiomed, Cytosorbents, KelCon, Maquet e Zoll; recebeu honorários de consultoria da Abiomed, Bayer e Cytosorbents; e recebeu auxílio para viagens ou congressos da Abbott, Abiomed, Bayer, Biotronik, Boston Scientific, Lilly, Medtronic, Merit Medical, Pfizer, Servier e Volcano. Dr. Noutsias recebeu honorários para apresentações e/ou participou de conselhos deliberativo da Abiomed, AstraZeneca, Bayer, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Fresenius, Miltenyi Biotech, Novartis, Pfizer e Zoll. Dr. Hasenfuß atuou como consultor para a Corvia, Servier, Impulse Dynamics, Novartis e Vifor Pharma; recebeu honorários para palestras da Corvia, Servier, Novartis, AstraZeneca e Vifor Pharma; atuou como Coinvestigador Principal da Impulse Dynamics; e atuou no Conselho Editorial da Springer. Dr. Koenig recebeu honorários modestos de consultoria para as reuniões do conselho deliberativo da Novartis, Pfizer, DalCor, Sanofi, Kowa e Amgen; e recebeu honorários pessoais modestos por palestras da Novartis, Pfizer, Sanofi, AstraZeneca e Amgen. A instituição do Dr. Bax, o Department of Cardiology da Leiden University Medical Center, recebeu bolsas de pesquisa irrestritas da Biotronik, Medtronic, Boston Scientific e Edwards Lifesciences. Dr. Ruschitzka participou de reuniões do Conselho Deliberativo da AstraZeneca, Sanofi, Amgen, Bristol-Myers Squibb, Pfizer e Roche; participou das reuniões do Comitê Diretor da Fresenius e Vifor; recebeu honorários de palestra da St. Jude Medical, Servier, Zoll, Novartis, Bayer e Abbott; e recebeu bolsas de pesquisa da St. Jude Medical e Novartis. Dr. Templin foi amparado pelo H.H. Sheikh Khalifa bin Hamad Al-Tani Research Programme. Todos os demais autores informaram não ter relações relevantes para os conteúdos deste artigo a serem declaradas.

Manuscrito recebido em 28 março de 2018; manuscrito revisado em 5 de junho de 2018 e aceito em 5 de junho 2018.

sência de miocardite. Foram incluídos pacientes com STT focal que satisfaziam todos os outros critérios, nos quais a anormalidade contrátil era coincidentemente idêntica a um único território da artéria coronária. Não foram excluídos os pacientes com STT que vieram a óbito durante a fase aguda, antes da recuperação completa da contração das paredes. Quando a elegibilidade para inclusão não estava clara, os casos foram revisados por membros do núcleo do University Hospital Zurich para se chegar a um acordo. Como grupo controle, foi selecionada uma coorte de pacientes com SCA de idade e sexo correspondentes, incluindo pacientes com infarto do miocárdio com supradesnivelamento do segmento ST, infarto do miocárdio sem supradesnivelamento do segmento ST ou angina instável do Zurich Acute Coronary Syndrome Registry. Os métodos detalhados de seleção de pacientes com SCA já foram descritos em nosso artigo anterior (2). Foram coletados dados sobre perfil clínico e resultados, incluindo dados demográficos, sinais vitais, fatores de risco cardiovasculares, comorbidades, valores laboratoriais, resultados de eletrocardiografia e angiografia coronariana, uso de medicamentos e uso de cuidados intensivos. As informações de acompanhamento dos pacientes com STT e SCA foram obtidas por meio de entrevistas telefônicas, visitas clínicas ou prontuários médicos.

Os pacientes foram categorizados em grupos respectivos de acordo com os tipos de estressores prévios, a saber, estresse emocional, estresse físico e nenhum desencadeador identificável. Além disso, os estressores físicos foram categorizados em dois grupos: 1) atividades físicas, condições médicas ou procedimentos; e 2) distúrbios neurológicos. Foram excluídos da presente análise pacientes que apresentaram tanto estresse emocional quanto físico.

DESFECHOS. A mortalidade em longo prazo de pacientes com STT foi comparada com uma coorte de pacientes com SCA de idade e sexo correspondentes. Além disso, os resultados em curto e longo prazo, incluindo morte por qualquer causa, foram comparados entre os grupos de STT com base em fatores desencadeadores e com pacientes com SCA.

ANÁLISE ESTATÍSTICA. Dados contínuos são apresentados como média±DP; variáveis distorcidas são apresentadas como mediana (amplitude interquartil); e as variáveis categóricas são apresentadas em números e porcentagens. As comparações das características dos pacientes entre os diferentes grupos foram realizadas com análise de variância unidirecional ou o teste de Kruskal-Wallis para dados contínuos e o teste do qui-quadrado de Pearson para variáveis categóricas.

A análise dos resultados foi realizada usando as estimativas de Kaplan-Meier e os testes de *log-rank*, bem

como uma análise histórica com um marco definido em 30 dias. A análise de regressão de Cox foi conduzida para determinar a razão de risco (RR) e intervalos de confiança de 95% (ICs) para os resultados em longo prazo dos respectivos fatores desencadeantes, usando pacientes com um estressor emocional como referência. Para levar em consideração as possíveis diferenças nas características clínicas e comorbidades entre os diferentes grupos de STT, foi realizada uma análise de ajuste multivariado em um modelo de regressão de Cox, incluindo covariáveis que tiveram uma diferença significativa na comparação basal ou que provavelmente tiveram relação com a mortalidade em longo prazo. Os dados ausentes nas covariáveis foram completados com várias imputações antes da regressão multivariada de Cox. Também foi realizada uma análise de regressão de Cox adicional para obter preditores de mortalidade em 30 dias. Todos os testes foram bilaterais, e a significância estatística foi definida como $p < 0,05$. As análises estatísticas foram realizadas usando o IBM SPSS Statistics, versão 25.0 (IBM, Armonk, Nova Iorque). Os gráficos foram compilados com o Prism 7 (GraphPad, La Jolla, Califórnia).

RESULTADOS

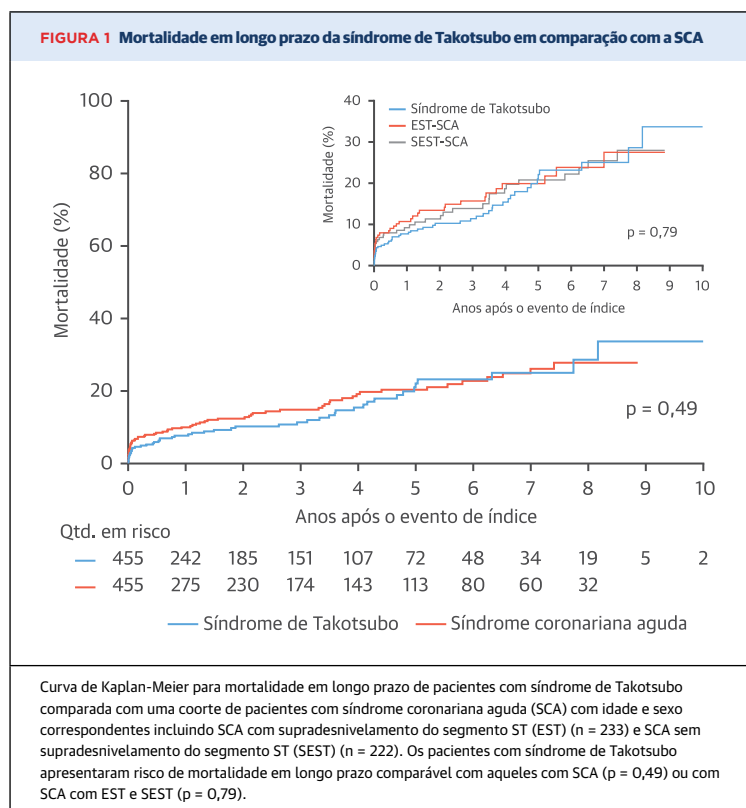
COMPARAÇÃO ENTRE PACIENTES COM STT E PACIENTES COM SCA DE IDADE E SEXO CORRESPONDENTES. De todos os pacientes com STT no Registro InterTAK, 455 foram incluídos em uma análise para a comparação com uma coorte de idade e sexo correspondentes composta por 455 pacientes com SCA, incluindo 233 com SCA com supradesnivelamento do segmento ST e 222 com SCA sem supradesnivelamento do segmento ST (2). As características dos pacientes e os resultados intra-hospitalares da STT e da coorte com SCA de idade e sexo correspondentes já foram publicados em outros locais (2). Análises de mortalidade em longo prazo revelaram resultados semelhantes entre STT e pacientes com SCA ($p = 0,49$) (Figura 1).

COMPARAÇÃO ENTRE DIFERENTES GRUPOS DE DESENCADEADORES. Para investigar os efeitos dos fatores de estresse prévios, 1.613 pacientes foram incluídos após a exclusão de pacientes cujas condições desencadeantes não puderam ser claramente diferenciadas (sobreposição de desencadeadores emocionais e físicos, $n = 137$) e categorizadas em grupos respectivos com base em fatores desencadeantes. Foi detectado um estressor emocional definido em 485 pacientes (30%). Dos 630 pacientes (39%) com um desencadeador físico, 98 (6%) foram identificados como tendo um distúrbio neurológico agudo. Os outros pacientes com um desencadeador físico ($n = 532$, 33%) apresentaram STT secundária a atividades físicas, condições médicas

ou procedimentos. Um total de 31% dos pacientes com STT não apresentou fator desencadeante identificável ($n = 498$).

As principais características dos pacientes de todos os diferentes grupos estão resumidas na Tabela 1. A prevalência de mulheres foi significativamente maior na STT relacionada ao estresse emocional (95%) em comparação a atividades físicas, condições médicas ou procedimentos (85%), STT secundária a distúrbios neurológicos (87%) e STT sem um fator desencadeante identificável (91%) ($p < 0,001$). Pacientes com STT secundária a doenças neurológicas eram significativamente mais jovens (idade $61,8 \pm 14,9$ anos) em comparação aos outros grupos ($p < 0,001$). A análise laboratorial na admissão demonstrou que troponina, creatina quinase e peptídeo natriurético encefálico eram comparáveis entre todos os grupos. Os marcadores inflamatórios, incluindo proteína C reativa e contagem de leucócitos, foram significativamente maiores na STT secundária a atividades físicas, condições médicas ou procedimentos e STT secundária a doenças neurológicas. Não houve diferença nos resultados eletrocardiográficos na admissão. Pacientes com STT secundária a atividades físicas, condições médicas ou procedimentos e STT secundária a doenças neurológicas apresentaram maiores frequências cardíacas e menor fração de ejeção do ventrículo esquerdo na admissão ($p < 0,001$ em ambas as comparações). Diabetes mellitus foi mais comum na STT secundária a atividades físicas, condições médicas ou procedimentos e menos comum na STT secundária a doenças neurológicas. Câncer foi mais comum na STT secundária a atividades físicas, condições médicas ou procedimentos e STT secundária a doenças neurológicas. Não houve diferenças significativas nos medicamentos na admissão, incluindo inibidores da enzima conversora da angiotensina ou bloqueadores dos receptores da angiotensina, betabloqueadores, estatinas e aspirina. Tratamento cardíaco agudo foi muito mais comum na STT secundária a atividades físicas, condições médicas ou procedimentos (38%) e STT secundária a doenças neurológicas (50%) em comparação aos outros grupos ($p < 0,001$) (Tabela 1).

MORTALIDADE EM CURTO E LONGO PRAZO. A comparação da mortalidade em 30 dias entre os diferentes grupos com base nas condições desencadeantes demonstrou uma diferença substancial ($p < 0,001$) (Figura 2). Pacientes com STT secundária a doenças neurológicas tiveram pior prognóstico, já pacientes com STT relacionada ao estresse emocional apresentaram o desfecho mais favorável. Além disso, uma análise de referência (período definido em 30 dias) demonstrou uma diferença substancial na mortalidade em longo prazo entre os diferentes grupos ($p < 0,001$) (Figura



2). Enquanto pacientes com STT secundária a doenças neurológicas e STT secundária a atividades físicas, condições médicas ou procedimentos tiveram um resultado em longo prazo menos favorável do que SCA, pacientes com STT relacionados ao estresse emocional tiveram prognóstico mais favorável em comparação à SCA. Atividades físicas, condições médicas ou procedimentos prévios (RR: 3,78; IC95% 2,21 a 6,44; $p < 0,001$), distúrbios neurológicos (RR: 5,76; IC95% 2,96 a 11,2; $p < 0,001$), e sem desencadeador identificável (RR: 2,14; IC95% 1,20 a 3,82; $p = 0,010$) emergiram como fortes fatores de risco independentes para a mortalidade em 5 anos quando utilizados estressores emocionais prévios como grupo de referência (Figura 3). Em uma análise adicional de regressão de Cox, também foram identificados como preditores independentes de mortalidade em 30 dias: atividades físicas, condições médicas ou procedimentos prévios; distúrbios neurológicos; e nenhum desencadeador identificável (Figura On-line 1).

DISCUSSÃO

As principais descobertas do presente estudo foram: 1) em geral, pacientes com STT tiveram um resultado semelhante em longo prazo em comparação a pacientes com SCA de idade e sexo correspondentes; 2) os pa-

TABELA 1 Características clínicas de diferentes grupos de desencadeadores					
	Estresse emocional (n = 485)	Atividades físicas, condições médicas ou procedimentos (n = 532)	Distúrbios neurológicos (n = 98)	Sem fator de estresse (n = 498)	Valor de p
Características demográficas					
Feminino	459/485 (94,6)	454/532 (85,3)	85/98 (86,7)	452/498 (90,8)	< 0,001
Idade, anos	65,4±12,4 (n = 485)	66,5±13,4 (n = 532)	61,8±14,9 (n = 98)	68,0±12,5 (n = 498)	< 0,001
Tipo Takotsubo					
Tipo apical	384/485 (79,2)	434/532 (81,6)	75/98 (76,5)	426/498 (85,5)	0,033
Biomarcadores cardíacos na admissão					
Troponina, aumento do fator no LSN*	8,56 (3,00-21,75) n = 408	8,57 (2,60-26,00) n = 419	7,25 (2,11-38,28) n = 86	6,69 (2,00-21,72) n = 374	0,33
Creatina quinase, aumento do fator no LSN	0,88 (0,58-1,42) n = 346	0,83 (0,47-1,50) n = 354	0,80 (0,50-2,20) n = 60	0,78 (0,51-1,38) n = 329	0,29
PNE, aumento do fator no LSN†	7,24 (2,16-18,22) n = 143	5,93 (1,95-20,06) n = 140	6,52 (1,49-19,24) n = 20	6,09 (2,31-12,57) n = 102	0,87
Marcadores inflamatórios na admissão					
PCR, mg/L	3,00 (1,08-7,38) n = 348	6,40 (2,00-28,20) n = 311	5,30 (2,00-28,35) n = 54	3,10 (1,15-9,90) n = 325	< 0,001
CL, 10× 10 ³ /μl	9,30 (7,20-11,40) n = 403	10,45 (7,90-14,15) n = 446	11,22 (8,07-11,37) n = 90	9,35 (7,30-12,06) n = 402	< 0,001
ECG na admissão					
Ritmo sinusal	427/455 (93,8)	423/470 (90,0)	72/78 (92,3)	417/453 (92,1)	0,20
Supradesnivelamento do segmento ST	204/455 (44,8)	181/470 (38,5)	34/77 (44,2)	214/450 (47,6)	0,44
Depressão do segmento ST	27/455 (5,9)	42/470 (8,9)	7/77 (9,1)	31/450 (6,9)	0,31
Inversão de onda T	185/455 (40,7)	199/470 (42,3)	25/77 (32,5)	184/450 (40,9)	0,44
QTc, ms	458,7±44,9 (n = 334)	454,9±52,1 (n = 367)	465,3±60,3 (n = 64)	456,8±49,8 (n = 293)	0,43
Hemodinâmico					
Frequência cardíaca, batimentos/min	85,4±19,2 (n = 416)	91,5±24,0 (n = 425)	92,2±26,9 (n = 79)	85,4±21,2 (n = 410)	< 0,001
Pressão arterial sistólica, mmHg	130,8±27,2 (n = 421)	127,3±30,6 (n = 421)	134,6±33,4 (n = 81)	132,8±26,6 (n = 408)	0,021
Fração de ejeção do ventrículo esquerdo, %‡	42,5±10,9 (n = 452)	39,0±12,2 (n = 492)	37,7±12,9 (n = 90)	42,3±11,7 (n = 437)	< 0,001
Histórico/fatores de risco cardiovasculares					
Hipertensão	293/478 (61,3)	348/518 (67,2)	54/91 (59,3)	327/477 (68,6)	0,049
Diabetes melito	50/476 (10,5)	99/519 (19,1)	6/91 (6,6)	64/481 (13,3)	< 0,001
Tabagismo corrente	85/471 (18,0)	107/505 (21,2)	24/91 (26,4)	79/459 (17,2)	0,15
Hipercolesterolemia	154/478 (32,2)	159/516 (30,8)	27/90 (30,0)	165/478 (34,5)	0,61
Comorbidades					
Câncer	48/453 (10,6)	108/497 (21,7)	20/88 (22,7)	65/441 (14,7)	< 0,001
Transtornos psiquiátricos§	150/396 (37,9)	162/496 (32,7)	32/90 (35,6)	84/413 (20,3)	< 0,001
Medicamento na admissão					
Inibidor de ECA ou BRA	158/415 (38,1)	148/422 (35,1)	27/73 (37,0)	154/375 (41,1)	0,38
Betabloqueador	143/415 (34,5)	128/422 (30,3)	20/73 (27,4)	133/375 (35,5)	0,28
Estatina	73/403 (18,1)	79/417 (18,9)	11/73 (15,1)	62/362 (17,1)	0,83
Aspirina	141/403 (35,0)	122/417 (29,3)	21/73 (28,8)	132/362 (36,5)	0,17
Complicações intra-hospitalares					
Choque cardiogênico	20/479 (4,2)	111/524 (21,2)	23/98 (23,5)	40/483 (8,3)	< 0,001
Óbito	17/479 (3,5)	94/523 (18,0)	13/98 (13,3)	36/483 (7,5)	< 0,001
Óbito	5/485 (1,0)	37/532 (7,0)	13/98 (13,3)	14/498 (2,8)	< 0,001
Tratamento cardíaco agudo					
Bomba de balão intra-aórtico	38/484 (7,9)	199/527 (37,8)	49/98 (50,0)	47/489 (9,6)	< 0,001
Bomba de balão intra-aórtico	7/484 (1,4)	21/527 (4,0)	2/98 (2,0)	11/489 (2,2)	0,07
Ventilação invasiva ou não invasiva	21/484 (4,3)	174/527 (33,0)	45/98 (45,9)	39/489 (8,0)	< 0,001
Ressuscitação cardiopulmonar	16/484 (3,3)	73/527 (13,9)	16/98 (16,3)	33/489 (6,7)	< 0,001
Uso de catecolamina	24/484 (5,0)	116/527 (22,0)	28/98 (28,6)	31/489 (6,3)	< 0,001
Os valores são expressos como n/N (%), média±DP ou mediana (amplitude interquartil). *Incluindo os limites superiores do intervalo normal para a troponina T, troponina T de alta sensibilidade e troponina I. †Incluindo os limites superiores do intervalo normal para o peptídeo natriurético encefálico e o terminal N do peptídeo natriurético encefálico de pró-hormona. ‡Dados obtidos durante cateterismo ou ecocardiograma; se ambos os resultados estivessem disponíveis, eram usados os dados do cateterismo. §Pacientes poderiam ter um distúrbio agudo, bem como distúrbio passado ou crônico. BRA = bloqueador do receptor de angiotensina; CL = contagem de leucócitos; ECA = enzima conversora de angiotensina; ECG = eletrocardiograma; LSN = limite superior do normal; QTc = intervalo QT corrigido para frequência cardíaca; PCR = proteína C reativa; PNE = peptídeo natriurético encefálico.					

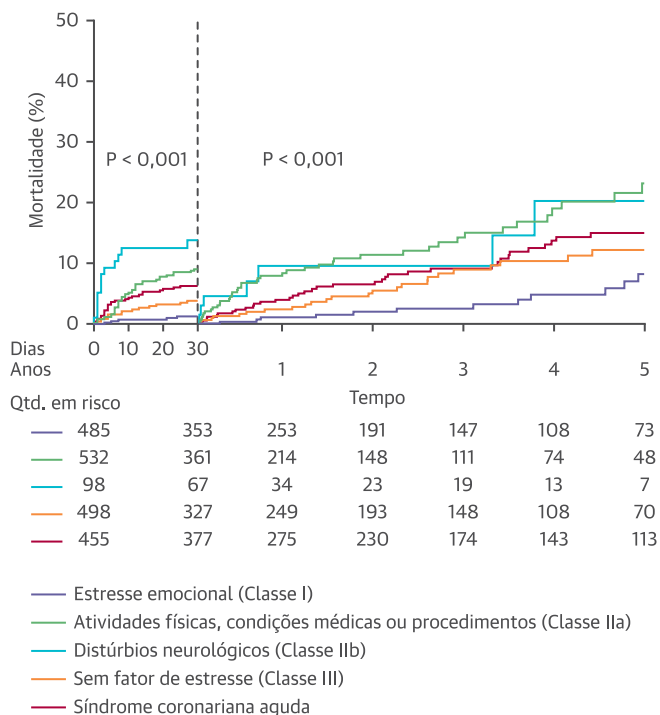
cientes com STT com eventos relacionados ao estresse emocional apresentaram um prognóstico favorável em curto e longo prazo; 3) STT secundária a doenças neurológicas apresentou o pior prognóstico a curto prazo; e 4) STT secundária a doenças neurológicas e STT secundária a atividades físicas, condições médicas ou procedimentos apresentaram taxas de mortalidade significativamente maiores em comparação à SCA durante o acompanhamento em longo prazo.

Recentemente, relatamos que a mortalidade intra-hospitalar da STT é semelhante à da SCA (2). No entanto, há escassez de dados de resultados em longo prazo de pacientes com STT em comparação a pacientes com infarto do miocárdio (12-14). Além disso, esses estudos (13, 15) são limitados pelo fato de incluírem apenas pacientes com infarto do miocárdio com supradesnivelamento do segmento ST ou infarto do miocárdio sem supradesnivelamento do segmento ST como um grupo de comparação, sem levar em consideração pacientes com angina instável, o que é importante pelo fato de pacientes com STT também poderem apresentar sinais e sintomas de angina instável e sem quaisquer anormalidades eletrocardiográficas notáveis. Em segundo lugar, esses estudos apresentaram resultados inconsistentes em relação aos resultados dos pacientes, com alguns mostrando taxa de mortalidade igual à SCA e outros mostrando aumento da mortalidade em pacientes com STT (12, 13, 15).

A STT geralmente é desencadeada por um estressor físico ou emocional prévio, e aproximadamente 2/3 dos pacientes apresentam eventos desencadeantes identificáveis (2, 3, 16, 17). Mostramos recentemente que os desencadeadores físicos são um preditor independente de um resultado intra-hospitalar pior (2). No entanto, as condições desencadeantes, especialmente os desencadeadores físicos da STT, variam substancialmente, desde condições críticas, como um choque séptico tratado na unidade de terapia intensiva, até condições inofensivas, incluindo trabalho doméstico pesado (7, 18). Portanto, nossa hipótese é de que pacientes com diferentes desencadeadores físicos apresentam diferentes resultados em curto e longo prazo.

Como nota, pacientes com STT com um estressor emocional apresentaram características típicas de STT, como sexo feminino e dor torácica, com mais frequência em comparação a pacientes em outros grupos. Um fato interessante é que os pacientes com STT secundária a um distúrbio neurológico eram significativamente mais jovens que os pacientes com STT de outros grupos. Essas diferenças epidemiológicas podem refletir o histórico biológico. Pacientes com STT secundária a atividades físicas, condições médicas ou procedimentos e aqueles com STT secundária a distúrbios neurológicos apresentaram frequências cardíacas mais altas em comparação

FIGURA 2 Mortalidade em curto e longo prazo de grupos desencadeantes diferentes

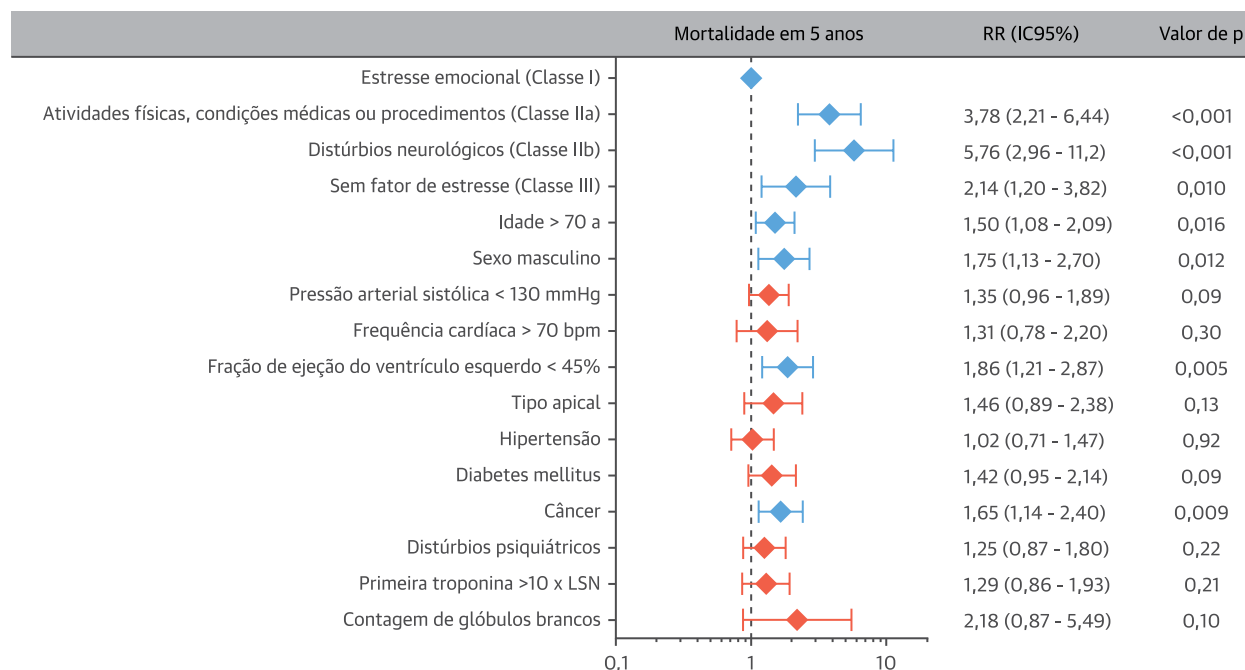


Curva de sobrevivência de Kaplan-Meier de diferentes grupos desencadeantes e síndrome coronariana aguda como grupo de referência com análise de marco aos 30 dias. A comparação da mortalidade em 30 dias entre os diferentes grupos com base nas condições desencadeantes demonstrou uma diferença substancial ($p < 0,001$). Após 30 dias, ainda existe uma diferença substancial na mortalidade em longo prazo (5 anos) entre os diferentes grupos ($p < 0,001$). Pacientes com síndrome coronariana aguda apresentaram mortalidade intermediária em curto e longo prazo entre pacientes com grupos desencadeantes emocionais e físicos de STT. STT = síndrome de Takotsubo.

àqueles com desencadeadores emocionais. Essa observação pode sugerir que o grau de aumento de catecolaminas foi mais grave em pacientes com desencadeadores físicos ou neurológicos em comparação àqueles com desencadeadores emocionais. Além disso, é provável que níveis mais altos de catecolaminas possam aumentar o risco de desenvolver choque cardiogênico por falha na bomba devido à grande área de balonamento e/ou obstrução da via de saída do ventrículo esquerdo devido à hipercontratilidade do segmento basal (19). Além disso, marcadores inflamatórios, como a proteína C reativa e a contagem de leucócitos, também foram maiores em pacientes com distúrbios físicos ou neurológicos. Assim, é concebível que um efeito sinérgico de uma disfunção cardíaca grave e uma resposta inflamatória aumentada levem a um status hemodinâmico ruim, o que causa um resultado desfavorável em longo prazo.

De acordo com as condições desencadeantes, pacientes com STT com eventos secundários a distúrbios neurológicos apresentaram a maior mortalidade; isso também corresponde a um trabalho publicado

FIGURA 3 Preditores de resultado



Regressão múltipla de Cox para ajuste a potenciais confundidores para mortalidade em longo prazo. Atividades físicas, condições médicas ou procedimentos prévios; distúrbios neurológicos; e nenhum desencadeador identificável foram identificados como fortes fatores de risco independentes para mortalidade em 5 anos, usando estressores emocionais prévios como o grupo de referência. Além disso, idade > 70 anos, sexo masculino, fração de ejeção do ventrículo esquerdo < 45% e câncer surgiram como preditores independentes. Azul indica preditores estatisticamente significativos; laranja não significativos. bpm = batimentos/min; IC = intervalo de confiança; RR = razão de risco; LSN = limite superior do intervalo normal.

recentemente, o qual mostra que doenças neurológicas estão associadas a um desfecho desfavorável (10). Isso não é uma surpresa, pois o prognóstico desses pacientes provavelmente será afetado pela doença de base. Em outras palavras, o aumento da mortalidade em pacientes com desencadeadores neurológicos pode ser gerado pelo risco combinado de STT e o risco intrínseco de qualquer comorbidade precipitante, como a hemorragia cerebrovascular. Pacientes com STT secundária a atividades físicas, condições médicas ou procedimentos apresentaram o segundo pior prognóstico aos 30 dias de acompanhamento. No entanto, STT secundária a distúrbios neurológicos e STT secundária a atividades físicas, condições médicas ou procedimentos mostraram resultados desfavoráveis quase semelhantes aos 5 anos após o evento de índice da STT; de fato, as doenças neurológicas geralmente impulsionam o resultado do paciente durante a fase aguda. Como a taxa de mortalidade da STT secundária a atividades físicas, condições médicas ou procedimentos aumenta em relação à STT secundária a doença neurológica no acompanhamento de 5 anos, isso pode ser explicado por uma maior prevalência de morbidades coexistentes crônicas, como diabetes mellitus

pacientes com STT secundária a atividades físicas, condições médicas ou procedimentos comparados com aqueles com STT secundária a doenças neurológicas. Singh et al. (20) conduziram uma metanálise, a qual relatou que os pacientes com STT com condições não cardíacas de base apresentaram maior taxa de mortalidade intra-hospitalar em comparação àqueles sem essas condições. Como nota, nosso estudo demonstra diferentes resultados em curto e longo prazo de pacientes com STT com diversos desencadeadores físicos. Além disso, os pacientes com STT com um estressor emocional mostraram um resultado favorável em curto e longo prazo em comparação àqueles com um estressor físico ou pacientes com SCA. Portanto, a STT é uma síndrome muito mais complexa do que se pensava anteriormente e deve ser classificada de acordo com o evento desencadeante de base para estratificar o risco com precisão e prever os resultados em curto e longo prazo para pacientes individuais. Assim, propomos uma nova classificação de acordo com os resultados do presente estudo (Ilustração Central). Essa nova classificação (Classificação InterTAK) pode ser útil para prever resultados em curto e longo prazo de pacientes com STT.

ILUSTRAÇÃO CENTRAL Classificação InterTak

Classe I:	síndrome de Takotsubo relacionada a estresse emocional
Classe II:	síndrome de Takotsubo relacionada a estresse físico
Classe IIa:	síndrome de Takotsubo secundária a atividades físicas, condições médicas ou procedimentos
Classe IIb:	síndrome de Takotsubo secundária a distúrbios neurológicos
Classe III:	síndrome de Takotsubo sem um fator desencadeante identificável

Ghadri, J.R. et al. J Am Coll Cardiol. 2018;72(8):874-82.

Nova classificação proposta com base no tipo de evento desencadeante.

LIMITAÇÕES DO ESTUDO. Esse é um registro de natureza observacional. Portanto, confundidores invisíveis não podem ser excluídos. Pacientes com atividade física foram classificados na Classe IIa e não como uma categoria única devido ao pequeno tamanho da amostra.

CONCLUSÕES

Por muito tempo, presumiu-se que a STT fosse uma condição benigna; no entanto, recentemente foi mostrado que se trata de uma doença com risco à vida, com morbidade e mortalidade substanciais na fase aguda e resultados semelhantes aos da SCA. Dado o caráter heterogêneo dos desencadeadores, a STT abrange um amplo espectro, variando de uma condição benigna a fatal. Dessa forma, a STT é muito mais multifacetada do que se sugere. A mulher idosa com um evento desencadeante emocional e um balonamento apical, “o paciente com STT clássico”, tem um bom prognóstico em curto e longo prazo; já pacientes com STT secundária a distúrbios neurológicos e STT secundária a atividades físicas, condições médicas ou procedimentos apresentam um resultado desfavorável. À medida que a medicina se aproxima do fornecimento de medicamentos personalizados e que nosso conhecimento sobre a STT cresce, é fundamental considerar o (paciente individual)

para, talvez, melhorar o prognóstico. Assim, a nova Classificação InterTAK baseada no tipo de evento desencadeante pode ser uma ferramenta clínica útil para a estratificação de risco.

CORRESPONDÊNCIA. Dr. Christian Templin, Andreas Grüntzig Heart Catheterization Laboratories, University Hospital Zurich, University Heart Center – Department of Cardiology, Raemistrasse 100, 8091 Zurich, Suíça. E-mail: christian.templin@usz.ch.

PERSPECTIVAS

COMPETÊNCIA NA ASSISTÊNCIA AO PACIENTE E HABILIDADES PROCESSUAIS. O resultado em longo prazo dos pacientes com STT é altamente variável. O prognóstico é mais favorável quando a síndrome é desencadeada por eventos emocionais do que quando se desenvolve em resposta a condições físicas ou neurológicas.

PANORAMA TRANSLACIONAL. Novas investigações sobre as relações entre as circunstâncias desencadeantes provocativas poderiam ajudar a elucidar os mecanismos fisiopatológicos responsáveis por essa condição cardíaca aguda.

REFERÊNCIAS

1. Sato H, Tateishi H, Uchida T, Dote K, Ishihara M. Tako-tsubo-like left ventricular dysfunction due to multivessel coronary spasm. In: Kodama K, Haze K, Hori M, editors. Clinical Aspect of Myocardial Injury: From Ischemia to Heart Failure. Tokyo: Kagakuhyoronsha Publishing Co, 1990:56-64.
2. Templin C, Ghadri JR, Diekmann J, et al. Clinical features and outcomes of takotsubo (stress) cardiomyopathy. N Engl J Med 2015;373:929-38.
3. Sharkey SW, Windenburg DC, Lesser JR, et al. Natural history and expansive clinical profile of stress (tako-tsubo) cardiomyopathy. J Am Coll Cardiol 2010;55:333-41.
4. Yerasi C, Koifman E, Weissman G, et al. Impact of triggering event in outcomes of stress-induced

- (Takotsubo) cardiomyopathy. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2017;6:280-6.
5. Brinjikji W, El-Sayed AM, Salka S. In-hospital mortality among patients with takotsubo cardiomyopathy: a study of the National Inpatient Sample 2008 to 2009. *Am Heart J* 2012;164:215-21.
 6. Khera R, Light-McGroary K, Zahr F, Horwitz PA, Girotra S. Trends in hospitalization for takotsubo cardiomyopathy in the United States. *Am Heart J* 2016;172:53-63.
 7. Schlossbauer SA, Ghadri JR, Templin C. Takotsubo-Syndrom-ein häufig verkanntes Krankheitsbild. *Praxis (Bern 1994)* 2016;105:1185-92.
 8. Ghadri JR, Wittstein IS, Prasad A, et al. International expert consensus document on takotsubo syndrome (part I): clinical characteristics, diagnostic criteria, and pathophysiology. *Eur Heart J* 2018;39:2032-46.
 9. Ghadri JR, Cammann VL, Templin C. The International Takotsubo Registry: rationale, design, objectives, and first results. *Heart Fail Clin* 2016;12:597-603.
 10. Ghadri JR, Cammann VL, Napp LC, et al. Differences in the clinical profile and outcomes of typical and atypical takotsubo syndrome: data from the International Takotsubo Registry. *JAMA Cardiol* 2016;1:335-40.
 11. Prasad A, Lerman A, Rihal CS. Apical ballooning syndrome (Tako-Tsubo or stress cardiomyopathy): a mimic of acute myocardial infarction. *Am Heart J* 2008;155:408-17.
 12. Tornvall P, Collste O, Ehrenborg E, Jarnbert-Petterson H. A case-control study of risk markers and mortality in takotsubo stress cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2016;67:1931-6.
 13. Stiermaier T, Moeller C, Oehler K, et al. Longterm excess mortality in takotsubo cardiomyopathy: predictors, causes and clinical consequences. *Eur J Heart Fail* 2016;18:650-6.
 14. Ghadri JR, Wittstein IS, Prasad A, et al. International expert consensus document on takotsubo syndrome (part II): diagnostic workup, outcome, and management. *Eur Heart J* 2018;39:2047-62.
 15. Redfors B, Vedad R, Angeras O, et al. Mortality in takotsubo syndrome is similar to mortality in myocardial infarction—a report from the SWEDEHEART registry. *Int J Cardiol* 2015;185:282-9.
 16. Ghadri JR, Ruschitzka F, Luscher TF, Templin C. Takotsubo cardiomyopathy: still much more to learn. *Heart* 2014;100:1804-12.
 17. Kato K, Kitahara H, Fujimoto Y, et al. Prevalence and clinical features of focal takotsubo cardiomyopathy. *Circ J* 2016;80:1824-9.
 18. Ghadri JR, Sarcon A, Diekmann J, et al. Happy heart syndrome: role of positive emotional stress in takotsubo syndrome. *Eur Heart J* 2016;37:2823-9.
 19. Kato K, Lyon AR, Ghadri JR, Templin C. Takotsubo syndrome: aetiology, presentation and treatment. *Heart* 2017;103:1461-9.
 20. Singh K, Carson K, Shah R, et al. Meta-analysis of clinical correlates of acute mortality in takotsubo cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2014;113:1420-8.

PALAVRAS-CHAVE cardiomiopatia de Takotsubo, classificação, fator de estresse, resultado, síndrome coronariana aguda, síndrome de Takotsubo

APÊNDICE Para acesso a uma figura suplementar, consulte a versão **on-line** deste artigo.