

## COMENTÁRIO EDITORIAL



## Síndrome de Takotsubo: atualizando e quebrando paradigmas

Silvia Marinho Martins Alves<sup>1</sup>, Lucas Reis<sup>2</sup>

A síndrome do coração partido, cardiomiopatia do stress ou síndrome de Takotsubo (STT) são de descrição mais recente a outras na cardiologia. As pesquisas na área vêm aumentando, especialmente na última década, tentando desvendar a “misteriosa” síndrome. Muitos paradigmas foram quebrados desde sua descrição inicial<sup>1</sup>, não só quanto à benignidade como também a seus fatores desencadeantes. O registro INTERTAK demonstrou taxas de complicações intra-hospitalares graves, como morte e choque, similares aos pacientes com síndrome coronariana aguda<sup>2</sup>. Com o propósito de melhor compreender a patologia, o artigo “Fisiopatologia da Síndrome de Takotsubo” discorre, de forma bastante ampla, várias questões que povoam discussões na área.

À luz do conhecimento atual, a compreensão da patogênese é multifatorial com a interação de diversos mecanismos, como espasmos coronarianos, disfunção microvascular e alterações simpáticas, tendo esta última desempenhado papel central na fisiopatologia da STT. Dados, como níveis elevados de catecolaminas plasmáticas em pacientes com infarto agudo do miocárdio<sup>3</sup> e surgimento da doença como complicação cardíaca de feocromocitoma<sup>4</sup>, corroboram essa hipótese.

A participação das catecolaminas contribui, também, na compreensão da disfunção regional, principalmente o achado típico de balonamento apical. A alta concentração de receptores adrenérgicos no ápice ventricular esquerdo atua protegendo o miocárdio de maiores danos. Por outro lado, promove um déficit inotrópico na região que, combinado com a maior sensibilidade aos altos níveis de catecolaminas na região apical, torna esse achado tão peculiar.

Os clássicos fatores desencadeantes psicológicos deixaram de ser os preponderantes. Têm sido identificadas

inúmeras causas - as emoções de forte intensidade, quer sejam com impacto positivo ou negativo, e os estressores “físicos”. Apesar disso, em torno de 25%, não se reconhecem tais fatores. Vale a pena ressaltar que a soma de vivências anteriores também pode levar a um evento posterior e talvez dificulte a definição causal.

Quanto à forte predominância feminina, algumas hipóteses foram consideradas. A maioria baseia-se na privação do estrogênio, ocasionando um aumento do impulso simpático e da disfunção endotelial. Outra consideração muito singular diz respeito a formas distintas de enfrentamento ao estresse entre sexos. Os homens usam métodos focados em problemas para lidar com experiências estressantes; por outro lado, as mulheres tendem a mudar suas respostas emocionais e assim relatando maior sofrimento psicológico.

Estudos realizados com ultrassom intracoronariano descartaram a presença de placa, dissecção ou trombo, afastando, assim, a ideia da associação com infarto agudo do miocárdio e vasoconstricção coronariana<sup>5</sup>. Quanto à hipótese da vasoconstricção levando à isquemia, sobreposta à alta estimulação catecolaminérgica, não se demonstraram evidências de espasmo epicárdico, mesmo com uso de agentes provocativos. Acredita-se que o vasoespasma seja um epifenômeno após a exposição sistêmica a altos níveis de epinefrina e de norepinefrina. Em resumo, disfunções macrovascular e microvascular com reatividade vasomotora anormal são achados comuns e podendo estar presentes em pacientes com STT, mas não está claro se essas são a causa ou o resultado do episódio agudo.

Os polimorfismos envolvidos na patogênese da STT demonstraram diferenças nos vários subtipos de adrenoceptores e receptores de estrogênio<sup>6</sup>. Desse modo, a predisposição genética poderia explicar o porquê de

<sup>1</sup> Doutorado - INCOR - USP, Fellow European Society of Cardiology, Cardiologista - ambulatório de doença de Chagas e IC - PROCAPE - Universidade de Pernambuco.

<sup>2</sup> Cardiologista - ambulatório PROCAPE - Universidade de Pernambuco.

alguns pacientes desenvolverem a doença, mesmo sem estressor anterior e o seu risco de recorrência. Mais recentemente, foram demonstradas também anormalidades na estrutura funcional e na atividade das áreas do cérebro, relacionadas às emoções e ao sistema nervoso simpático - disfunção do sistema límbico - através da ressonância magnética<sup>7</sup>. Uma ativação neural central, desencadeada pelo estímulo iniciado no sistema nervoso simpático, promove a liberação de epinefrina pelas glândulas adrenais. O resultado é um aumento de pós carga ventricular, vasoespasmo coronariano e disfunção microvascular com atordoamento catecolaminérgico. A questão-chave é se essas mudanças eram pré-existentes e contribuíram para a vulnerabilidade ao quadro ou foram adquiridas como resultado de uma grande tempestade de catecolaminas.

Alguns casos provavelmente desencadeados pela vacinação contra influenza<sup>8</sup> e inibidores de checkpoint sugerem que também é possível a STT ser desencadeada por via imunológica - ativação e inflamação. Em contrapartida, não se explica como o sistema imunológico atua nem como atuam os mecanismos da inflamação durante a fase aguda.

A transitoriedade das graves anormalidades do movimento da parede observadas tem provável mecanismo de proteção e opera para preservar a integridade miocárdica. Os mesmos níveis suprafisiológicos de epinefrina, que são deletérios, podem promover, através de vias de sobrevivência celular, inibição direta da apoptose e estimulação de fatores antiapoptóticos, promovendo a recuperação da função do ventrículo esquerdo através de uma proteção miocárdica. A disfunção microcirculatória coronária, quando presente, é transitória, e sua

recuperação se correlaciona com a melhora da função miocárdica, sugerindo que as alterações encontradas são provavelmente parte integrante da progressão.

Reitera-se que distinto ao conhecimento prévio, a evolução a longo prazo pode ser preocupante. A inflamação da fase aguda pode perdurar e continuar contribuindo para a disfunção cardíaca persistente. Casos com atordoamento catecolaminérgico isolado tendem a apresentar recuperação completa; em contrapartida, uma maior lesão miocárdica e risco de complicações agudas e crônicas, quando há combinação com atordoamento isquêmico.

No período pandêmico, houve descrição de pacientes com COVID-19 desenvolvendo a STT. A insuficiência respiratória parece apresentar gatilho, provavelmente por resposta imune sistêmica, liberação de citocinas e aumento de catecolaminas. Por outro lado, os sofrimentos psicológico, social e econômico trouxeram à tona uma nova questão, parecendo estar relacionada com aumento na incidência de 1,5 a 1,8% para 7,8% da síndrome durante a pandemia do COVID-19, mesmo naqueles não portadores da doença.

## CONCLUSÃO

A STT é uma condição clínica complexa. As hipóteses fisiopatológicas discutidas têm uma contribuição importante, mas, isoladamente, nenhuma explica todos os mecanismos. Diante de potencial gravidade recentemente identificada, essas questões ainda merecem atenção para melhor compreensão e possivelmente o desenvolvimento de novas terapias mais específicas, objetivando uma evolução com desfechos mais favoráveis.

## REFERÊNCIAS

1. Templin C, Ghadri JR, Diekmann J et al. Clinical Features and Outcomes of Takotsubo (Stress) Cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2015; 3;373(10):929-38.
2. Sato H, Tateishi H, Uchida T, et al. Takotsubo type cardiomyopathy due to multivessel spasm. In: Kodama K, Haze K, Hon M, editors. Clinical aspect of myocardial injury: from ischemia to heart failure. Kagaku Hyoronsha; Tokyo: 1990. pp. 56-64.
3. Wittstein IS, Thiemann DR, Lima JA, et al. Neurohumoral features of myocardial stunning due to sudden emotional stress. *N Engl J Med* 2005; 352:539-48.
4. Gagnon N, Mansour S, Bitton Y, Bourdeau I. Takotsubo-like cardiomyopathy in a large cohort of patients with pheochromocytoma and paraganglioma. *Endocr Pract* 2017; 23:1178-92.
5. Redfors B, Shao Y, Ali A, Sun B, Omerovic E. Rat models reveal differences in cardiocirculatory profile between Takotsubo syndrome and acute myocardial infarction. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2015;16(9):632-8.
6. Goodloe AH, Evans JM, Middha S, Prasad A, Olson TM. Characterizing genetic variation of adrenergic signalling pathways in Takotsubo (stress) cardiomyopathy exomes. *Eur J Heart Fail*. 2014;16: 942-949.
7. Templin C, Hanggi J, Klein C, et al. Altered limbic and autonomic processing supports brain- heart axis in Takotsubo syndrome. *Eur Heart J* 2019; 40:1183.
8. Golfeyz S, Kobayashi T, Aoi S, et al. Possible association of influenza A infection and reverse takotsubo syndrome *BMJ Case Reports CP* 2018;11: e226289.
9. Jabri A, Kalra A, Kumar A, et al. Incidence of Stress Cardiomyopathy During the Coronavirus Disease 2019 Pandemic. *JAMA Netw Open*. 2020;3(7): e2014780.
10. Sala S, Peretto G, Gramegna M, Palmisano A, et al; Acute myocarditis presenting as a reverse Tako-Tsubo syndrome in a patient with SARS-CoV-2 respiratory infection. *Eur Heart J*. 2020. 14;41(19):1861-1862.