



## ARTIGO DE REVISÃO INTEGRATIVA

### REPERCUSSÕES ANATOMICLINICAS NA SÍNDROME DO CORAÇÃO PARTIDO OU TAKO TSUBO: UMA REVISÃO INTEGRATIVA

Danyelle da Silva Diniz<sup>1</sup>, José Vínicius Bulhões da Silva<sup>2</sup>, Maria Letícia Ramos Batista<sup>3</sup>, Dara Arruda Magalhães<sup>4</sup>, Gabriel Willians Camilo Rodrigues<sup>5</sup>, Emanuel Nascimento Nunes<sup>6</sup>, Fabio Correia Lima Nepomuceno<sup>7</sup>.

#### RESUMO

**Introdução:** A síndrome de Takotsubo (TTS), também conhecida como síndrome do coração partido, é definida como uma disfunção sistólica ventricular transitória, causada principalmente por estímulos emocionais e/ou físicos, reduzindo a ejeção muscular cardíaca podendo findar um desfecho desfavorável. **Objetivo:** O estudo tem como finalidade analisar e discutir acerca da síndrome do coração partido, abrangendo as manifestações da doença no indivíduo. **Método:** Trata-se de uma revisão integrativa da literatura utilizando como base de dados PubMed e BVS, empregando como DeCS: (Cardiomyopathy) AND (Takotsubo) AND (Anatomy), tendo como Operador Booleano “AND”. A princípio foram encontrados 70 estudos, em seguida após aplicação dos critérios de elegibilidade, 14 estudos foram selecionados. **Resultados:** A sintomatologia semelhante ao Infarto Agudo do Miocárdio, como dor torácica aguda e aumento da troponina cardíaca, torna o diagnóstico da síndrome de Takotsubo desafiador. Alterações anatomofuncionais como diminuição da massa cerebral branca total e substância cinzenta na subcortical, além do aumento do volume de gordura epicárdica são fatores importantes a serem avaliados para o diagnóstico da doença. **Conclusão:** Medidas de suporte hemodinâmico são utilizadas como base para o tratamento da TSS. Para mais, é importante avaliar fatores de risco e realizar exames que constatarem ausência de lesões ateroscleróticas. **Descritores:** Cardiopatia; Síndrome; Tako-Tsubo.

#### ABSTRACT

**Introduction:** Takotsubo syndrome (TTS), also known as broken heart syndrome, is defined as a transient ventricular systolic dysfunction, caused mainly by emotional and/or physical stimuli, reducing cardiac muscle ejection and may result in an unfavorable outcome. **Objective:** The study aims to analyze and discuss broken heart syndrome, covering the manifestations of the disease in the individual. **Method:** This is an integrative review of the literature using PubMed and VHL as a database, using as DeCS: (Cardiomyopathy) AND (Takotsubo) AND (Anatomy), using “AND” as the Boolean Operator. Initially, 70 studies were found, then after applying the eligibility criteria, 14 studies were selected. **Results:** Symptoms similar to Acute Myocardial Infarction, such as acute chest pain and increased cardiac troponin, make the diagnosis of Takotsubo syndrome challenging. Anatomofunctional changes such as a decrease in total white brain mass and subcortical gray matter, in addition to an increase in the volume of epicardial fat, are important factors to be evaluated for diagnosing the disease. **Conclusion:** Hemodynamic support measures are used as a basis for the treatment of TSS. Furthermore, it is important to evaluate risk factors and carry out tests that confirm the absence of atherosclerotic lesions. **Descriptors:** Heart disease; Syndrome; Tako-Tsubo.

- 1 Discente de Medicina, Centro Universitário de João Pessoa Unipê;
- 2 Discente de Fisioterapia, Centro Universitário de João Pessoa Unipê;
- 3 Discente de Odontologia, Centro Universitário de João Pessoa Unipê;
- 4 Discente de Odontologia, Centro Universitário de João Pessoa Unipê;
- 5 Docente de Fisioterapia, Centro Universitário de João Pessoa Unipê;
- 6 Discente de Medicina, Universidade Federal da Paraíba UFPB;
- 7 Docente de Medicina, Centro Universitário de João Pessoa Unipê.

## 1. INTRODUÇÃO

A síndrome de Takotsubo (TTS) é uma síndrome cardíaca caracterizada por disfunção sistólica ventricular esquerda transitória na ausência de doença arterial coronariana obstrutiva significativa. Também é conhecida como cardiomiopatia de Takotsubo (MTC), cardiomiopatia induzida por estresse ou síndrome do coração partido (Grassi et al., 2023). A TTS é uma insuficiência cardíaca aguda reversível que reduz a fração de ejeção do músculo cardíaco, geralmente desencadeada por um evento associado ao estresse físico e emocional (Brito et al., 2020.). O nome da doença se dá pela semelhança da imagem do ventrículo esquerdo do paciente acometido com o formato de uma armadilha japonesa utilizada para capturar polvos.

A STT é causada principalmente por gatilhos catecolaminérgicos emocionais e/ou físicos, sugerindo assim um aumento da atividade simpática. No entanto, estudos recentes sugerem que existe uma interação entre inflamação, genética e estado oxidativo que pode explicar a suscetibilidade à condição. (Grassi et al., 2023). Descrita pela primeira vez em 1990 por pesquisadores japoneses, é caracterizada geneticamente pela heterogeneidade interindividual no seu início e na progressão. Fatores estressores combinada com a predisposição genética do indivíduo, são gatilhos que, por consequência, causam a elevação dos níveis de catecolaminas capazes de induzir a lesões no miocárdio e o aumento na atividade simpática cardíaca, logo, modifica o gradiente de contratilidade do ventrículo esquerdo. Decorrente dessas alterações, ocorrem espasmos microvasculares e o aumento do consumo de oxigênio do miocárdio, podendo provocar isquemias, disfunção ventricular esquerda, além da ativação de vias de sobrevivência e atordoamento (Ferradini et al., 2022).

Embora a STT tenha sido classicamente associada a um desfecho favorável, alguns estudos mostraram um curso menos benigno caracterizado principalmente pela presença de insuficiência cardíaca (IC), arritmias ou

eventos tromboembólicos durante os estágios iniciais da doença. Uma resistência microvascular coronariana (RM) prejudicada, idade avançada, fração de ejeção do ventrículo esquerdo reduzida ou formas secundárias da doença têm sido associadas a resultados ruins em pacientes com STT (Kumar et al., 2022). A abordagem da genética no assunto ainda é escassa, entretanto, o avanço no campo é de suma importância para levar a identificação de biomarcadores apropriados, fatores de riscos epigenéticos e genéticos, além dos alvos terapêuticos adequados. (Ferradini et al., 2022).

O objetivo deste estudo é investigar e fornecer informações sobre a Síndrome do Coração Partido, também chamada de Cardiomiopatia do Estresse ou Síndrome de Takotsubo, incluindo suas manifestações físicas, clínicas e emocionais, buscando compreender melhor as alterações que podem afetar o indivíduo.

## 2. MÉTODOS

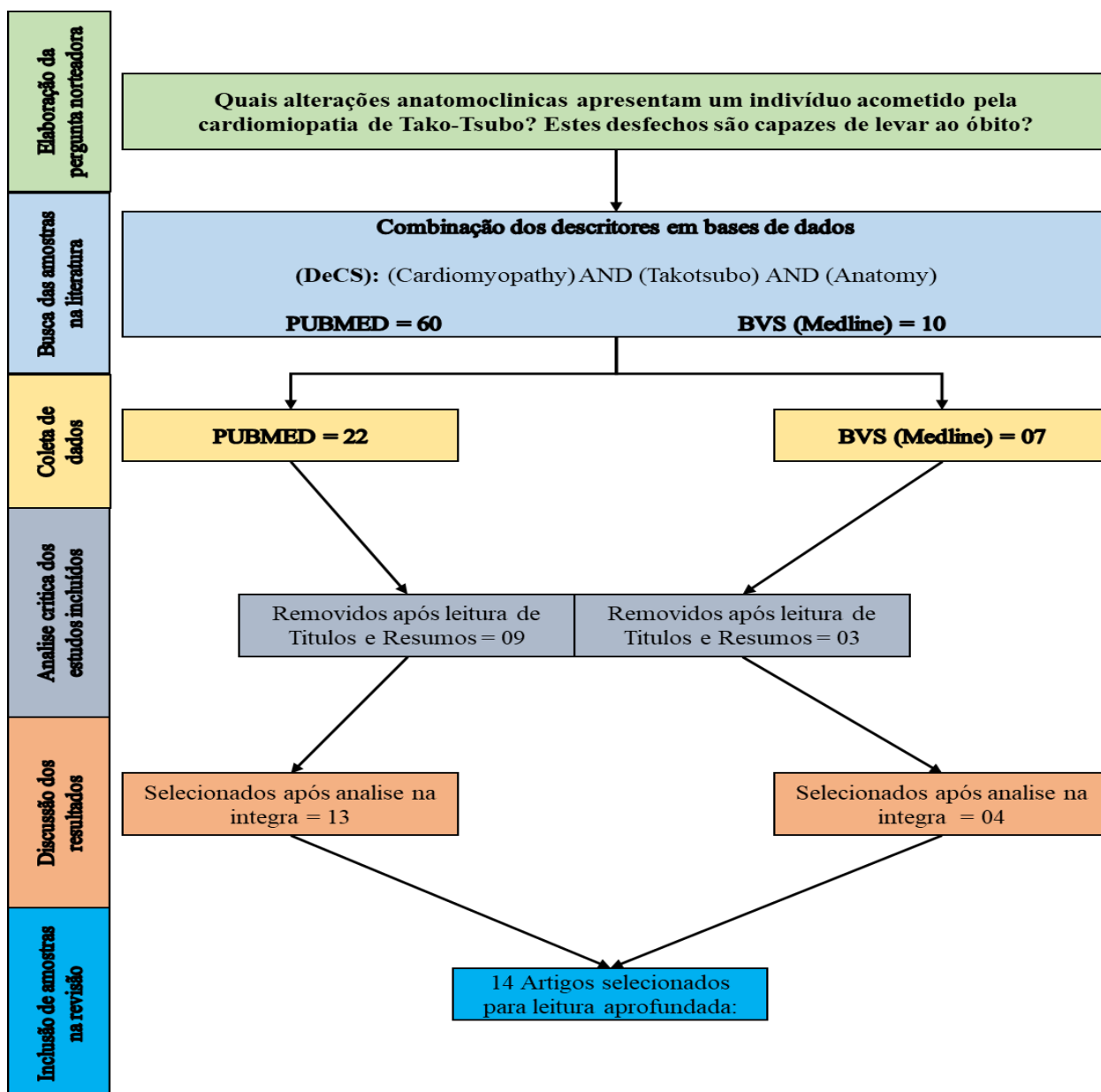
O seguinte estudo se trata de uma revisão integrativa da literatura, construída através da busca de periódicos por meio eletrônico, nas bases de dados: PubMed e BVS (Medline). Em que teve como pergunta norteadora: **Quais alterações anatomoclinicas apresentam um indivíduo acometido pela cardiomiopatia de Tako-Tsubo? Estes desfechos são capazes de trazer limitações funcionais?** Foram utilizados os seguintes Descritores em Ciências da Saúde (DeCS): (Cardiomyopathy) AND (Takotsubo) AND (Anatomy), tendo como Operador Booleano "AND". Sendo determinado como critérios de inclusão: estudos observacionais, meta análise, revisões sistemáticas, estudos retrospectivos e experimentais de caráter completo e gratuito publicados nos últimos 03 anos (2020-2023) nos idiomas inglês, português e espanhol, que contemplassem desfechos clínicos e fisiopatológicos da síndrome de Tako-Tsubo, podendo haver dados epidemiológicos, morbidade e mortalidade. Além disso, foram excluídos artigos que não contemplassem os critérios de inclusão ou apresentassem os seguintes

aspectos: artigos duplicados ou sem amostras consideráveis.

Com isso, seguindo modelo da revisão, foram estabelecidas 6 fases de análise das amostras, na qual na **fase 1 (elaboração da pergunta norteadora)** a fim de direcionar a pesquisa aplicada. **Fase 2 (busca das amostras na literatura)** houve a aplicação dos DeCS nas bases de dados sendo possível detectar PubMed N= 60 e BVS (Medline) N= 10, totalizando um universo de 70 achados iniciais. **Fase 3 (coleta de dados)** Diante da análise dos títulos e resumos foram selecionados PubMed N= 22 e BVS (Medline) N= 07 totalizando 29 estudos. **Fase 4 (análise crítica dos estudos incluídos).**

Diante da leitura na íntegra e incrementação dos critérios de exclusão, em que foram removidos 12 estudos que não compactuavam com a temática proposta PubMed N= 09 e BVS (Medline) N= 03. **Fase 5 (discussão dos resultados)** Discussão dos estudos entre os autores a respeito dos resultados propostos pelas amostras restantes cruzando com a pergunta norteadora: PubMed N= 13 BVS (Medline) N= 04. **Fase 6 (Inclusão de amostras na revisão)** Através de uma análise geral dos artigos foram incluídos 14 estudos na atual revisão integrativa PubMed N= 12 e BVS (Medline) N= 02.

Figura 01: Fluxograma *The PRISMA Statement*



### 3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

A busca na literatura por estudos que fornecessem dados quanto a possibilidade de alterações anatomiclinicas em pacientes com a cardiomiopatia de Takotsubo e as limitações funcionais que ela

traz, resultou em um total de 5 artigos que se apresentavam relevantes para análise. No Quadro 02 apresentamos as principais informações de cada estudo analisado, além de seus principais resultados.

**Quadro 1.** Dados identificadores dos estudos.

Título/Autor/Ano	Periódico	Tipo de Estudo	Principais resultados
Structural and Functional Brain Changes in Acute Takotsubo Syndrome	JACC Heart Fail	Estudo transversal observacional	Volumes significativamente menores de substância branca total e substância cinzenta subcortical, menor área de superfície cerebral total e aumento da espessura cortical total.
Epicardial fat volume assessed with cardiac magnetic resonance imaging in patients with Takotsubo cardiomyopathy	European Journal of Radiology	Estudo retrospectivo	Comparando o índice de massa corporal entre o grupo de pessoas com a STT e o grupo controle, pacientes com a síndrome de takotsubo mostram ter o volume de gordura epicárdica maior.
Postmortem diagnosis of Takotsubo syndrome on autopic findings: is it reliable? A systematic review	Cardiovascular Pathology	Estudo sistemático	Foram identificadas a presença de características microscópicas recorrentes, mas não patognômicas da STT e ausência de alterações estruturais macroscópicas.
In-Hospital Heart Failure in Patients With Takotsubo Cardiomyopathy Due to Coronary Artery Disease: An Artificial Intelligence and Optical Coherence Tomography Study	Cardiovascular Revascularization Medicine	Estudo observacional e retrospectivo	Pacientes com STT com insuficiência cardíaca na admissão apresentaram maior volume de placa aterosclerótica do que aqueles sem insuficiência.



Predictive Factors for Catecholamine-Induced Cardiomyopathy in Patients with Pheochromocytoma and Paraganglioma	Frontiers in Endocrinology	Estudo retrospectivo	Foi identificado preditores independentes de cardiomiopatia induzida por catecolaminas em pacientes com feocromocitoma e paraganglioma (CICMPP) e cardiomiopatia de Takotsubo.
---	----------------------------	----------------------	--

**Fonte:** Acervo dos autores, 2023.

A síndrome de Takotsubo é uma síndrome cardíaca aguda, com quadro clínico mimetizando um Infarto Agudo do Miocárdio (IAM), porém na inexistência de doença arterial coronariana. Frequentemente, sua causa é induzida por um intenso estresse emocional ou físico. Porém, o porquê desse mecanismo de processamento emocional levar a lesão cardíaca significativa e suas repercussões, como a deterioração gradual da função ventricular esquerda, ainda não foi esclarecido.

O diagnóstico da síndrome de takotsubo costuma ser desafiador pela sua sintomatologia típica e semelhante ao IAM, com dor torácica aguda, dispneia, alterações no eletrocardiograma, aumento da troponina cardíaca e anormalidades transitórias no movimento da parede do Ventrículo Esquerdo (VE) com hipocinesia ou acinesia, seguindo com a redução da fração de ejeção do ventrículo esquerdo e elevação intensa da pressão diastólica final do ventrículo esquerdo, reproduzindo o comprometimento agudo da função sistólica e diastólica do VE. Inicialmente, a cardiomiopatia de Takotsubo era considerada uma condição benigna e com predileção por mulheres principalmente pós-menopausa. No entanto, estudos apontam que pacientes do sexo masculino e pacientes mais jovens, apesar de serem menos comuns, são mais propensos a complicações e um prognóstico ruim. Como a STT preenche critérios de síndrome arterial coronariana, tal cardiomiopatia também tem forte associação com fatores cardiovasculares, como hipertensão, diabetes mellitus, obesidade, hiperlipidemia e doença renal crônica. Logo, os resultados das pesquisas escolhidas evidenciaram algumas alterações

anatomofuncionais em pacientes com STT podendo auxiliar no diagnóstico precoce desses indivíduos.

No estudo transversal e observacional realizado por Khan *et al* (2023) foram comparados 25 pacientes com takotsubo agudo (<5 dias) e 25 indivíduos de controle, a fim de explorar a estrutura e função cerebral dos pacientes com STT através da ressonância magnética cerebral. Os resultados apresentados revelaram uma significativa redução da massa cerebral branca total e da substância cinzenta na região subcortical (hipocampo e outras), menor área de superfície cerebral total e aumento da espessura cortical total na região do tálamo, ínsula e nos hemisférios direito e esquerdo. Também foi sugerido, através da avaliação com tractografia, uma interação prejudicada bidirecional entre o sistema límbico e o sistema nervoso autônomo como diferença anatomofuncional em pacientes com síndrome de takotsubo.

Quanto à redução do volume da substância cinzenta, principalmente no hipocampo, observado nos pacientes com STT, Khan *et al* (2023) mostra que esses achados também são encontrados em pacientes com níveis elevados de inflamação e que os transtornos emocionais, como a inflamação sistêmica e miocárdica possam causar potencial adaptativo cerebral relacionadas à essa inflamação.

Cau *et al* (2023) realizou um estudo retrospectivo, avaliando a relação do Volume de Gordura Epicárdica (EFV), registrado através da ressonância magnética cardiovascular, em 30 pacientes com STT e 20 pacientes do grupo controle. Seus resultados mostraram que apesar da

similaridade do índice de massa corporal entre os dois grupos, pacientes com STT têm a EFV aumentada, sendo associada a marcadores de inflamação miocárdica e disfunção contrátil subclínica.

Conforme o estudo de Grassi *et al* (2023) uma revisão sistemática em achados autópticos de pacientes diagnosticados com STT pós-morte, foram identificadas características microscópicas recorrentes, mas não patognômicas da STT. São essas as características: necrose da banda de contração e alterações inflamatórias inespecíficas (infiltrados intersticiais de linfócitos mononucleares e macrófagos), na ausência de achados microscópicos típicos de infarto agudo do miocárdio. Na maioria dos casos analisados, as alterações estruturais macroscópicas estavam ausentes. Enquanto nos casos de morte súbita relacionada à STT, deve ser considerada uma avaliação cuidadosa da anamnese, dos dados da autópsia e dos resultados genéticos post mortem, para excluir outras causas e chegar ao diagnóstico.

O trabalho de Kumar *et al* (2023) foi desenvolvido com 37 pacientes com idade mediana de 82 anos, dentre eles, 10 pacientes já apresentavam algum grau de Insuficiência Cardíaca (IC) na admissão. O estudo visava avaliar se há associação significativa entre o grau de aterosclerose pré-existente e a presença de IC em pacientes com STT, através da tomografia de coerência óptica, subjacente a angiografia coronária silenciosa. De acordo com os achados, pacientes com STT com IC na admissão apresentaram maior volume de placa aterosclerótica que aqueles sem IC, sugerindo que a presença de doença arterial coronariana não obstrutiva pode ter um papel prognóstico em pacientes com STT. Wang, Yu, Huang (2022) desenvolveu um estudo com objetivo de avaliar preditores para STT, foram 20 pacientes com cardiomiopatia induzida por catecolaminas em pacientes com feocromocitoma e paraganglioma (CICMPP), dentre os 20 pacientes, 2 eram cardiomiopatia de Takotsubo. Os resultados encontrados como preditores foram: FC máxima em repouso  $\geq 115$  batimentos/min, PA sistólica máxima em repouso  $\geq 180$  mmHg, glicemia  $\geq 8,0$  mmol/L, número de sintomas e sinais  $\geq 3$  e idade de início  $\leq 40$  anos são preditores

independentes de CICMPP. Sexo feminino, queixa de dor torácica e tumores extra-adrenais são os preditores independentes de cardiomiopatia de Takotsubo em pacientes com feocromocitoma e paraganglioma.

#### 4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A TSS é considerada uma doença de gravidade aguda, transitória e o tratamento é essencialmente baseado em medidas de suporte hemodinâmico. As características que podem alertar para a possibilidade da cardiomiopatia de Takotsubo são o sexo e a idade do paciente, história recente de estresse emocional ou físico importante e a escassez de fatores de risco tradicionais de doença arterial coronariana, como hipertensão arterial sistêmica, diabetes mellitus, dislipidemia, obesidade, tabagismo, sedentarismo e história familiar de doença cardiovascular.

Seu diagnóstico só é possível após a realização de cineangiocoronariografia e ventriculografia, que evidenciam ausência de lesões ateroscleróticas importantes nas artérias coronárias e alteração morfológica típica da síndrome do balonamento apical transitório do VE. Pacientes que se submetem ao tratamento após a fase aguda, praticamente, apresentam boa evolução clínica, com normalização da função cardíaca em poucas semanas e mínima possibilidade de recorrência. Entretanto, muitas questões ainda permanecem sem resposta acerca do mecanismo da cardiomiopatia de Takotsubo e de seu manejo terapêutico, o que fomenta a necessidade de mais estudos científicos para seu completo entendimento.

#### 5. REFERÊNCIAS

AMIN HZ, Amin LZ, Pradipta A. Takotsubo Cardiomyopathy: A Brief Review. **J Med Life**.v.13, n.1, 2020. p:3-7.

AN S, *et al*. Stress cardiomyopathy associated with area postrema syndrome as a presentation of neuromyelitis optica: case report. **BMC Neurol**. v.20, n.1. 2020. p:201.

BAE JY, Tartaglia J, Chen M, Setaro JF. Direct current cardioversion-triggered atypical Tako-tsubo cardiomyopathy: a case report and review of literature. **Eur Heart J Case Rep.** v.6, n.2. 2022.

CAU, Ricardo *et al.* Epicardial fat volume assessed with cardiac magnetic resonance imaging in patients with Takotsubo cardiomyopathy. **European Journal of Radiology**, v. 160, n.110706, 2023.

CIARAMBINO T, Menna G, Sansone G, Giordano M. Cardiomyopathies: An Overview. **Int J Mol Sci.** v.22, n.14. 2021. p:7722.

FERRADINI V. *et al.* Genetic and Epigenetic Factors of Takotsubo Syndrome: A Systematic Review. **Int J Mol Sci.** v.22, n.18, 2023. p:9875.

GRASSI, Simone *et al.* Postmortem diagnosis of Takotsubo syndrome on autoptic findings: is it reliable? A systemic review. **Cardiovascular Pathology**, v. 65, n.107543. 2023.

KHAN, Hilal *et al.* Structural and Functional Brain Changes in Acute Takotsubo Syndrome. **JACC Heart Failure**, v. 11, n. 3, p. 307-317, 2023.

KUMAR, Sant. *et al.* In-Hospital Heart Failure in Patients With Takotsubo

Cardiomyopathy Due to Coronary Artery Disease: Na Artificial Intelligence and Optical Coherence Tomography Study. **Cardiovascular Revascularization Medicine**, v. 47, p. 40-45, 2023.

MIZUTANI K. *et al.* Serious takotsubo cardiomyopathy: an autopsy case presenting severe irreversible myocardial damage after frequent episodes of recurrence. **Diagn Pathol.** v.15, n.1.2020: p.90.

MOFFET EW, *et al.* A biventricular takotsubo cardiomyopathy complication: large thrombus formation to stroke in 150 min. **BMJ Case Rep.** v.13, n.9. 2020.

OJHA V, Khurana R, Ganga KP, Kumar S. Advanced cardiac magnetic resonance imaging in takotsubo cardiomyopathy. **Br J Radiol.** v.93, n.1115. 2020.

SILVA PHR, Rosa E S J Junior, Evora PRB. Three Times Recurrent Takotsubo Syndrome: An Educational Presentation. **Braz J Cardiovasc Surg.** v.37, n. 3. 2022. p 405-408.

WANG, Y.; YU, X.; HUANG, Y. Predictive Factors for Catecholamine-Induced Cardiomyopathy in Patients with Pheochromocytoma and Paraganglioma. **Frontiers in Endocrinology**, 2022.