

UNIVERSIDADE DO GRANDE RIO
ESCOLA DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
CURSO DE MEDICINA

VITÓRIA DA COSTA CALDEIRA

CHOQUE CARDIOGÊNICO EM PACIENTES COM SÍNDROME DE
TAKOTSUBO: uma revisão da prevalência e manejo clínico

Duque de Caxias

2020

UNIVERSIDADE DO GRANDE RIO
ESCOLA DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
CURSO DE MEDICINA

VITÓRIA DA COSTA CALDEIRA

CHOQUE CARDIOGÊNICO EM PACIENTES COM SÍNDROME DE
TAKOTSUBO: uma revisão da prevalência e manejo clínico

Monografia apresentada à disciplina de Trabalho de Conclusão de Curso II como um dos requisitos para a conclusão do Curso de Medicina.

Orientador: Professora Luíza Gonçalves

Duque de Caxias

2020

CATALOGAÇÃO NA FONTE
UNIGRANRIO - NÚCLEO DE COORDENAÇÃO DE BIBLIOTECAS

C146c Caldeira, Vitória da Costa.
 Choque cardiogênico em pacientes com síndrome de Takotsubo: uma
 revisão da prevalência e manejo clínico / Vitória da Costa Caldeira. – Duque de
 Caxias, 2020.
 31 f. : il. ; 30 cm.

 Trabalho de Conclusão de Curso (graduação em Medicina) – Universidade
 do Grande Rio “Prof. José de Souza Herdy”, Escola de Ciências da Saúde,
 2020.
 “Orientadora: Prof.^a Luíza Gonçalves ”.
 Referências: f. 30-31.

 1. Medicina. 2. Cardiologia. 3. Cardiomiopatia de Takotsubo. 4. Choque
 cardiogênico. 5. Miocárdio. I. Gonçalves, Luíza. II. Universidade do Grande Rio
 “Prof. José de Souza Herdy”. III. Título.

CDD – 610

UNIVERSIDADE DO GRANDE RIO
ESCOLA DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
CURSO DE MEDICINA

VITÓRIA DA COSTA CALDEIRA

CHOQUE CARDIOGÊNICO EM PACIENTES COM SÍNDROME DE
TAKOTSUBO: uma revisão da prevalência e manejo clínico

Aprovado pela banca:

Prof. _____

Prof. _____

Em _____ de _____ 2020

Duque de Caxias

2020

À minha família que me guia por
todos os caminhos que escolhi percorrer.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus pela força e sabedoria para seguir em frente apesar das adversidades;

Aos meus pais, cujo amor e carinho foram fundamentais nessa trajetória. Agradeço por me fazerem acreditar que era possível;

À minha única e melhor irmã, Paula, pela parceria e cumplicidade que me permitiram chegar até aqui;

À minha orientadora e professora, Luiza, por toda dedicação, ensinamentos, conselhos e incentivo;

Às minhas amigas pela compreensão nos momentos em que estive ausente e apoio nos momentos que mais precisei.

Por fim, a todos aqueles que de alguma forma me apoiaram, incentivaram e contribuíram para a minha formação.

“Para ser grande, sê inteiro: nada
Teu exagera ou exclui
Sê todo em cada coisa. Põe quanto és
No mínimo que fazes.
Assim em cada lago a lua toda
Brilha, porque alta vive.”
(Fernando Pessoa)

RESUMO

Introdução: A Síndrome de Takotsubo é uma cardiomiopatia caracterizada por disfunção do ventrículo esquerdo na ausência de doença coronariana obstrutiva e é um dos principais diagnósticos diferenciais do Infarto Agudo do Miocárdio na atualidade. A teoria mais aceita para sua fisiopatologia está baseada numa descarga adrenérgica. Apesar de ser considerada transitória na maioria das vezes, essa cardiomiopatia pode evoluir com diversas complicações e dentre elas, o Choque Cardiogênico é a forma mais comum. O Choque Cardiogênico nesses pacientes é subdiagnosticado o que implica diretamente no sucesso do manejo clínico desses pacientes. **Objetivos:** Elaborar uma revisão bibliográfica acerca das evidências científicas a respeito dos dados epidemiológicos da Síndrome de Takotsubo e sua determinação no manejo clínico da mesma. **Métodos:** Foi realizado uma busca e uma revisão não sistemática da literatura nas bases de dados PubMed e Medline entre maio e junho de 2020. A seleção dos artigos foi baseada em recorte temporal, tema principal abordado no trabalho, publicações disponibilizadas em inglês e português e tipos de estudos. Foram excluídos artigos considerados antigos e foi adicionado um livro à realização deste trabalho. **Resultados:** Foram encontrados um total de 686 artigos, dentre os quais foram selecionados 19 artigos mais um livro para a realização deste trabalho. O levantamento bibliográfico demonstrou um aumento na publicação a respeito do tema com o passar dos anos. O subdiagnóstico do Choque Cardiogênico foi concordante na maioria dos artigos encontrados, embora os motivos tenham sido diversos. Em relação ao tratamento, a maior parte das publicações selecionadas foram concordantes, com excessão ao uso de drogas vasopressores catecolaminérgicas. **Conclusões:** Ainda há lacunas na literatura a respeito dos reais dados epidemiológicos tanto da Síndrome de Takotsubo como na forma complicada com Choque Cardiogênico e isso pode estar relacionado com altas taxas de mortalidade. São necessários mais estudos a respeito essa síndrome para realizar um manejo clínico adequado.

Palavras-chave: Síndrome de Takotsubo; Choque Cardiogênico; prevalência; tratamento

ABSTRACT

Background: Takotsubo Syndrome is a cardiomyopathy characterized by left ventricular dysfunction in the absence of obstructive coronary disease and is currently one of the main differential diagnoses of Acute Myocardial Infarction. The most accepted theory for pathophysiology is based on adrenergic discharge. Despite being considered transient in most cases, this cardiomyopathy can evolve with several complications and among them, Cardiogenic Shock is the most common form. Cardiogenic shock in these patients is underdiagnosed, which directly implies the success of these patients' clinical management. **Objectives:** To elaborate a bibliographic review about the scientific evidence regarding the epidemiological data of Takotsubo Syndrome and its determination in its clinical management. **Method:** A non-systematic search and review of the literature was carried out in the PubMed and Medline databases between May and June 2020. The selection of articles was based on a time frame, the main topic addressed in the work, publications available in English and Portuguese and types of studies. Articles considered old were excluded and a book was added to carry out this work. **Results:** A total of 686 articles were found, among which 19 articles were selected plus a book for carrying out this work. The bibliographic survey showed an increase in publication on the subject over the years. The underdiagnosis of Cardiogenic Shock was consistent in most of the articles found, although the reasons were diverse. Regarding treatment, most of the selected publications were in agreement, with the exception of the use of catecholaminergic vasopressor drugs. **Conclusions:** There are still gaps in the literature regarding the real epidemiological data for both Takotsubo Syndrome and the complicated form with Cardiogenic Shock and this may be related to high mortality rates. Further studies on this syndrome are needed to perform an adequate clinical management.

Keywords: Takotsubo syndrome; Cardiogenic shock; prevalence; treatment

LISTA DE ABREVIATURAS E\OU SIGLAS

BIA – Balão Intraórtico

BRA – Bloqueador do receptor de Angiotensina 2

CC – Choque cardiogênico

CT – Cardiomiopatia de Takotsubo

DC – Débito Cardíaco

DO₂ – Oferta de Oxigênio

ECG – Eletrocardiograma

ECMO – Oxigenação por membrana extracorpórea

FA – Fibrilação Atrial

FE – Fração de ejeção

IAM – Infarto agudo do miocárdio

IECA – Inibidor da Enzima Conversora de Angiotensina

LVOTO – Obstrução da saída do ventrículo esquerdo

RV – Retorno Venoso

RVP – Resistência Vascular periférica

SCA – Síndrome Coronariana Aguda

ST – Síndrome de Takotsubo

VE – Ventrículo esquerdo

VS – Volume sistólico

LISTAS DE ILUSTRAÇÕES

FIGURA 01 Takot-subo: vaso utilizado para pesca de polvos no Japão	XII
FIGURA 02 Fisiopatologia do Choque Cardiogênico	17
FLUXOGRAMA 01 Estratégia de busca e seleção de artigos	23
TABELA 01 Quadro comparativo com os resultados os artigos	27
FIGURA 03 Relação das causas do subdiagnóstico da ST e o manejo clínico	29

SUMÁRIO

1 – INTRODUÇÃO	13
2 – REFERENCIAL TEÓRICO	15
3 – OBJETIVOS	20
4 – MATEIRAL E MÉTODOS	21
5 – RESULTADOS	22
6 – DISCUSSÃO	26
7 – CONCLUSÃO.....	29
8 – REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	30



FIGURA 1: Takot-subo: vaso utilizado para pesca de polvos no Japão

1 – INTRODUÇÃO

A Síndrome de Takotsubo (ST) é uma cardiomiopatia aguda e transitória, caracterizada por disfunção sistólica do ventrículo esquerdo na ausência de doença coronariana obstrutiva, sendo considerado um importante diagnóstico diferencial da Síndrome Coronariana Aguda (SCA) (ALI et al., 2019; SHEPPARD, 2015). Sua incidência ainda é desconhecida, mas estima-se que 1% a 2% de todos os pacientes com suspeita de SCA sejam diagnosticados com ST (CHAZAL et al., 2018; Y-HASSAN; TORNVALL, 2017).

Descrita, no início da década de 1990, no Japão (NAPP; BAUERSACHS, 2020; SHEPPARD, 2015), o termo “Takotsubo” foi usado devido à forma do balonamento apical ventricular, que ocorre nesses pacientes, se assemelhar a uma armadilha de pesca comum no país (SHEPPARD, 2015). Com o passar dos anos, a cardiomiopatia recebeu outros nomes como Cardiomiopatia de estresse, Síndrome do Balão Apical do Ventrículo Esquerdo e Síndrome do Coração Partido. Este último está relacionado ao fato desta síndrome estar diretamente associada a fatores emocionais (ZHANG; PINÃ, 2019).

Caracteristicamente mais comum em mulheres em idade avançada ou pós-menopausa, essa cardiomiopatia apresenta sintomas comuns como angina pectoris, dispneia, náuseas, vômitos ou síncope, frequentemente precedidos por episódios de estresse físico (traumas, cirurgias ou infecções) ou emocional (ALI et al., 2019; CHAZAL et al., 2018; NAPP; BAUERSACHS 2020).

O mecanismo fisiopatológico ocorre pela movimentação anormal do ventrículo esquerdo – quando exposto a um aumento da atividade simpática e excesso de catecolaminas – representada por hipocinesia ou acinesia apical e hipercinesia nos segmentos basais (ALI et al., 2019; STIERMAIER et al., 2016). Além de alterações na contratilidade miocárdica, a ST pode levar a alterações no eletrocardiograma (ECG) (principalmente supradesnivelamento do segmento ST) e alterações nos biomarcadores de necrose miocárdica. (CHAZAL et al., 2018; NAPP; BAUERSACHS, 2020). Esses pacientes podem evoluir com complicações como falência aguda de ventrículo esquerdo (VE), arritmias ou choque cardiogênico (STIERMAIER et al., 2016).

Acredita-se que o choque cardiogênico seja uma das complicações mais comuns dessa cardiomiopatia, ocorrendo em torno de 5% a 10% dos pacientes (EL-BATRAWY, 2017; VALLABHAJOSYULA et al., 2019; ZHANG; PINÃ, 2019). Manifestações clínicas como insuficiência respiratória, taquicardia, hipotensão arterial, palidez cutânea e de mucosas e oligúria são achados frequentes nesses pacientes (CHAZAL et al., 2018). Alguns fatores de risco são considerados importantes para o desenvolvimento de choque cardiogênico nos pacientes com Síndrome de Takotsubo como sexo masculino e baixa fração de ejeção do ventrículo esquerdo prévia (ALMENDRO-DELIA et al., 2018; SATTAR et al., 2020). Considerando os mecanismos fisiopatológicos atualmente conhecidos da ST, pode-se afirmar que o manejo do choque cardiogênico difere do manejo nos pacientes com a mesma complicação na SCA (DI VECE, 2019).

Devido à semelhança no quadro clínico, os dados epidemiológicos da Síndrome de Takotsubo acabam sendo subestimados, tendo em vista que a maior parte destes pacientes acaba recebendo o diagnóstico de Infarto Agudo do Miocárdio (IAM) (CHAZAL et al., 2018; Y-HASSAN, 2017; OMEROVIC, 2016; TORNVAL, 2017). Outros fatores significativos foram o desconhecimento da doença e a existência de poucos estudos multicêntricos (Y-HASSAN; TORNVAL, 2017). Por conseguinte, há limitações nos estudos do choque cardiogênico nos pacientes com Síndrome de Takotsubo além de poucas evidências e diretrizes para se basear no tratamento dos mesmos (DI VECE, 2019; OMEROVIC, 2016).

2 – REFERENCIAL TEÓRICO

Choque cardiogênico (CC) é uma condição aguda caracterizada por desequilíbrio entre a oferta (DO₂) e a demanda tecidual de oxigênio, decorrente da incapacidade do miocárdio em manter o débito cardíaco (DC) necessário para suprir as demandas do corpo. É definido por um Índice Cardíaco baixo ($< 2,2 \text{ L/min/m}^2$) e hipotensão arterial sistólica persistente ($< 90\text{mmHg}$) (KASPER, DL. et al., 2017; VALLABHAJOSYULA et al., 2019; Y-HASSAN, 2017).

Pode ocorrer por diversos motivos diferentes, dentre eles o Infarto Agudo do Miocárdio, Miocardites agudas, complicações mecânicas valvares e Síndrome de Takotsubo. Na cardiomiopatia por estresse, o CC é considerado uma das principais complicações, tendo sua incidência descrita entre 2,8 – 11% (ALMENDRO-DELIA et al., 2018; SATTAR et al., 2020; STIERMAIER et al., 2016). As taxas de admissão hospitalar de pacientes com choque cardiogênico por Síndrome de Takotsubo aumentaram ao longo dos anos bem como o número de casos diagnosticados com a cardiomiopatia (ALI et al., 2019; VALLABHAJOSYULA et al., 2019; Y-HASSAN, 2017).

Diversos fatores de risco para o desenvolvimento de choque cardiogênico associado à Síndrome de Takotsubo foram relatados. Dentre eles, destaca-se uma fração de ejeção (FE) de ventrículo esquerdo reduzida previamente ($< 35\%$); sexo masculino; gatilhos físicos como exacerbações de comorbidades prévias, cirurgias recentes, presença de sepse e outros. Os níveis elevados de marcadores de necrose miocárdica como troponina e alterações eletrocardiográficas como Fibrilação Atrial (FA) e prolongamento do intervalo QT à admissão também foram correlacionados a um pior prognóstico da Síndrome de Takotsubo. Dessa forma, os pacientes mais propensos a desenvolver choque cardiogênico devem ser melhor monitorados eletrocardiográfica e clinicamente (ALMENDRO-DELIA et al., 2018; DI VECE, 2019).

Foram descritos vários mecanismos de disfunção ventricular esquerda associada à Síndrome de Takotsubo. O aumento de catecolaminas vigente da fisiopatologia da síndrome foi relacionada à disfunção endotelial, disfunção miocárdica direta, aumento de pós-carga, vasoespasma microvascular coronarianos e obstrução do trato e saída do ventrículo esquerdo (LVOTO) (EL – BATTRAHY et al., 2017; Y-HASSAN, 2017; ZHANG; PINÃ, 2019).

A obstrução da saída do ventrículo esquerdo usualmente ocorre na forma clássica da síndrome que corresponde ao balonamento apical. Decorrente do excesso de catecolaminas,

essa obstrução dinâmica é resultado da hipercinesia basal do VE associada à regurgitação da valva mitral (ALI et al., 2019; SHEPPARD, 2015; ZHANG; PINÃ, 2019). A obstrução do trato de saída do VE junto com a alteração na valva mitral implica na formação de um gradiente pressórico intraventricular dinâmico. Um gradiente $>25\text{mmHg}$ é considerado hemodinamicamente significativo e $>40\text{mmHg}$ foi associado a alto risco de desenvolvimento de choque e hipotensão (SHEPPARD, 2015).

O processo fisiopatológico do choque cardiogênico secundária a Cardiomiopatia de Takotsubo é semelhante ao que ocorre no IAM. A diminuição do DC, resultante de uma diminuição do volume sistólico (VS) esquerdo, faz com que haja hipoperfusão tecidual sistêmica, acarretando um desequilíbrio entre a oferta e a demanda de nutrientes e oxigênio. A resposta compensatória ativada é vasoconstricção arterial, aumentando a resistência vascular sistêmica de modo a manter a pressão arterial. Essa vasoconstricção compensatória resulta na diminuição do retorno venoso e, por conseguinte, a fração de ejeção e a perfusão coronariana, piorando a disfunção miocárdica. O aumento de frequência cardíaca é uma resposta inicial útil na tentativa de fazer a manutenção do DC, mas é um recurso limitado. Com o avanço do choque e da diminuição de O_2 , as células obtêm energia a partir do processo de fermentação láctica, o que aumenta os níveis de lactato sérico e podem induzir uma acidose láctica. Lesões endotelial e celular são responsáveis por liberar metabólitos vasodilatadores como óxido nítrico (NO), o que agrava a hipotensão e a hipoperfusão tecidual (KASPER, DL. et al, 2017). (FIGURA 1)

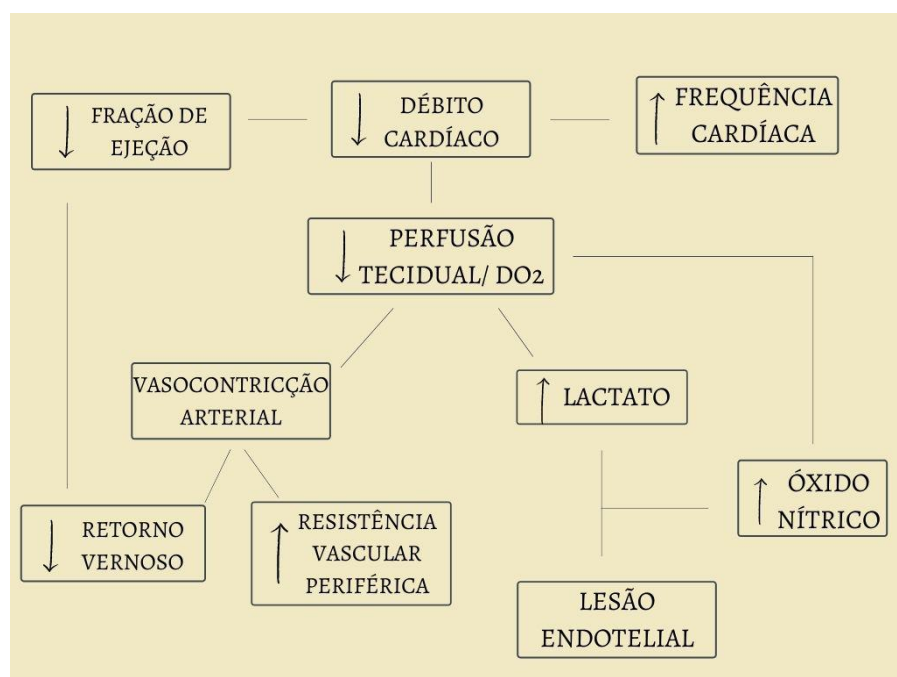


Figura 2: Fisiopatologia do choque cardiogênico

Clinicamente, o paciente com Cardiomiopatia de Takotsubo (CT) pode-se apresentar com dor precordial tipicamente anginosa e dispneia. A evolução para choque cardiogênico é avaliada por piora do desconforto respiratório – se associada a edema agudo de pulmão –, tontura e síncope. Esses pacientes apresentam, ao exame físico, hipotensão, taquicardia, extremidades frias, palidez cutaneomucosa, pulsos periféricos rápidos e fracos, diminuição do débito urinário. Em casos de congestão, podem ser encontrados turgência jugular, estertores crepitantes em bases pulmonares, edema de membros inferiores. Alguns pacientes podem, ainda, evoluir com arritmias concomitantes (ALI et al., 2019; CHAZAL et al., 2018; EL-BATRAWY, 2017; STIERMAIER et al., 2016).

Considerando as semelhanças com SCA, o diagnóstico da cardiomiopatia de estresse é fundamental para o correto manejo terapêutico. Assim sendo, foram criados vários critérios diagnósticos como Mayo Clinic e InterTAK. Ambos consideram o mecanismo patológico da síndrome através da disfunção ventricular esquerda por hipocinesia/acinesia/discinesia ventricular; ausência de obstrução significa coronariana; alterações eletrocardiográficas como: elevação ou depressão do segmento ST, inversão de onda T e prolongamento do intervalo QT; aumento de marcadores de necrose miocárdica como troponina e CK-massa. O InterTAK ainda considera como critérios: precedência de gatilhos emocionais ou físicos; distúrbios neurológicos; mulheres pós-menopausa e ausência de evidência de miocardite infecciosa (ALI et al., 2019; CHAZAL et al., 2018).

Além do ECG, a realização de uma Angiografia coronariana é defendida a fim de fazer diagnósticos diferenciais (JHA et al., 2019). O exame exclui o diagnóstico de SCA por doença arterial coronariana uma vez que demonstra coronárias de calibre normais ou processo aterosclerótico com obstrução não significativa (ALI et al., 2019; CHAZAL et al., 2018; NAPP; BAUERSACHS, 2020). Em pacientes com comorbidades prévias e graves, a Angiotomografia computadorizada cardíaca pode ser indicada (OMEROVIC, 2016; Y-HASSAN, 2017).

Para avaliar disfunção miocárdica, alguns exames são considerados. O Ecocardiograma Transtorácico (ECO) é útil na fase aguda nos casos suspeitos de CC e pode determinar o grau de fração de ejeção do VE e determinar o tipo de Síndrome de Takotsubo bem como a presença de obstrução do trato de saída do VE. (JHA et al., 2019; SATTAR et al., 2020). As imagens da Ressonância cardíaca são úteis na análise da viabilidade do miocárdio e na diferenciação de outras patologias como miocardite e IAM (ALI et al., 2019; Y-HASSAN, 2017).

A evolução para CC pode alterar exames laboratoriais ocasionando leucocitose, aumento de ureia e creatinina, aumento de lactato sérico, aumento de enzimas hepáticas entre outros. Raio X de tórax pode mostrar sinais de congestão pulmonar (KASPER, DL. et al, 2017).

Uma vez descartada a possibilidade de SCA, é fundamental estratificar o risco dos pacientes. Pacientes considerados de alto risco de complicações são internados em Unidade de Terapia Intensiva para melhor monitorização, detecção precoce e tratamento imediato de possíveis complicações (FILLIPO et al., 2019). Esses pacientes necessitam de monitorização de parâmetros clínicos, como sinais vitais, função renal, débito urinário e outros (SATTAR et al., 2020).

O objetivo do tratamento da Síndrome de Takotsubo é oferecer cuidados de suporte à vida e diminuir os riscos das possíveis complicações e por isso, é baseado no conceito de não-maleficência ao evitar manejos que não sejam considerados estritamente necessários (CHAZAL et al., 2018; JHA et al., 2019; OMEROVIC, 2016). As medidas iniciais são: monitorização com ECG, tratamento de possíveis arritmias e comorbidades exacerbadas, AAS e administração de betabloqueadores (BB) em pacientes estáveis hemodinamicamente (CHAZAL et al., 2018; Y-HASSAN, 2017). Pacientes com FA ou tromboembolismo documentado pelo ECO devem ser anticoagulados por 2-3 meses (Y-HASSAN, 2017).

Nos casos de choque cardiogênico, a base terapêutica está no aumento do débito cardíaco e na restauração da circulação e para isso, é fundamental a diferenciação da causa de disfunção ventricular (EL- BATRAWY et al., 2017; VALLABHAJOSYULA et al., 2019; Y-HASSAN, 2017). Se há obstrução ao trato de saída do ventrículo esquerdo, há indicação de evitar hipovolemia com a administração de soluções cristaloides nos pacientes sem indícios de congestão pulmonar (FILLIPO et al., 2019; JHA et al., 2019; SATTAR et al., 2020). Fármacos bloqueadores do receptor b-adrenérgico como Esmolol ou Metoprolol foram associados à redução de Obstrução do trato de saída do VE por diminuição da frequência cardíaca, aumentando o tempo diastólico e reduzindo o gradiente pressórico intraventricular (FILLIPO et al., 2019; OMEROVIC, 2016). É uma alternativa ao uso desses fármacos, o Levosimendan por melhorar a função cardíaca (FILLIPO et al., 2019; JHA et al., 2019; STIERMAIER et al., 2016). O uso de vasopressores como a Vasopressina ou Fenilefrina foram descritos para melhorar a pressão arterial em pacientes instáveis. (FILLIPO et al., 2019; JHA et al., 2019; OMEROVIC, 2016) Os casos refratários podem ser manejados com assistência mecânica

como a utilização de balão intra-aórtico (BIA) (JHA et al., 2019; SATTAR et al., 2020). Diuréticos e nitratos devem ser evitados (JHA et al., 2019).

No choque cardiogênico sem LVOTO ou por falha direta de bomba miocárdica são consideradas drogas inotrópicas não catecolaminérgicas como levosimendan. (ALI et al., 2019; STIERMAIER et al., 2016; VALLABHAJOSYULA et al., 2019). Nesses casos, podem ser úteis o BIA ou oxigenação por membrana extracorpórea (ECMO) (JHA et al., 2019; VALLABHAJOSYULA et al., 2019). Em ambos os casos, a administração de inotrópicos positivos catecolaminérgicos como noradrenalina e dobutamina são questionáveis (OMEROVIC, 2016).

A Síndrome de Takotsubo não complicada pode ser transitória e autolimitada e, assim, apresentar um bom prognóstico (JHA et al., 2019). Apesar disso, os dados da taxa de mortalidade são variáveis, se apresentando entre 1 – 8% (EL-BATRAWY et al., 2017; SMILOWITZ et al., 2018). A evolução para o choque cardiogênico parece estar associada a um prognóstico comprometido com taxa de mortalidade mais alta tanto na fase aguda quanto em períodos mais prolongados de internação (ALMENDRO-DELIA et al., 2018; EL-BATRAWY et al., 2017; STIERMAIER et al., 2016). A mortalidade foi considerada maior nos casos de reinternação e no sexo masculino – deve-se levar em consideração o sexo masculino como fator de risco para complicações da Cardiomiopatia de Takotsubo e, que as taxas de reinternação foram maiores nos pacientes que evoluíram com CC (SMILOWITZ et al., 2018). O choque cardiogênico também foi associado a uma maior mortalidade, a longo prazo, em pacientes com FE ventricular esquerda baixas ($\leq 35\%$) (EL-BATRAWY et al., 2017). A alta taxa de mortalidade enfatiza a necessidade de maiores estudos para melhor conhecimento do diagnóstico da síndrome e, por conseguinte, detecção precoce do CC e posterior tratamento (DI VECE, 2019).

3 – OBJETIVOS

3.1 GERAL

O presente trabalho tem por objetivo elaborar uma revisão bibliográfica acerca das evidências disponíveis na literatura científica sobre a prevalência do choque cardiogênico em pacientes diagnosticados com Síndrome de Takotsubo bem como seu manejo clínico.

3.2 ESPECÍFICOS

- Avaliar a prevalência mundial de choque cardiogênico em Síndrome de Takotsubo;
- Discutir e entender fatores que implicam no subdiagnóstico da Síndrome de Takotsubo e, portanto, do choque cardiogênico;
- Revisar fatores que possam diferenciar o choque cardiogênico oriundo do Infarto Agudo do Miocárdio e da Síndrome de Takotsubo;

4 – MATERIAIS E METÓDOS

Esse estudo trata-se de uma revisão bibliográfica e não sistemática da literatura e tem caráter descritivo. Para a sua realização, foi efetuada pesquisa nas bases de dados PubMed e Medline no período entre 20 de maio de 2020 e 01 de junho de 2020.

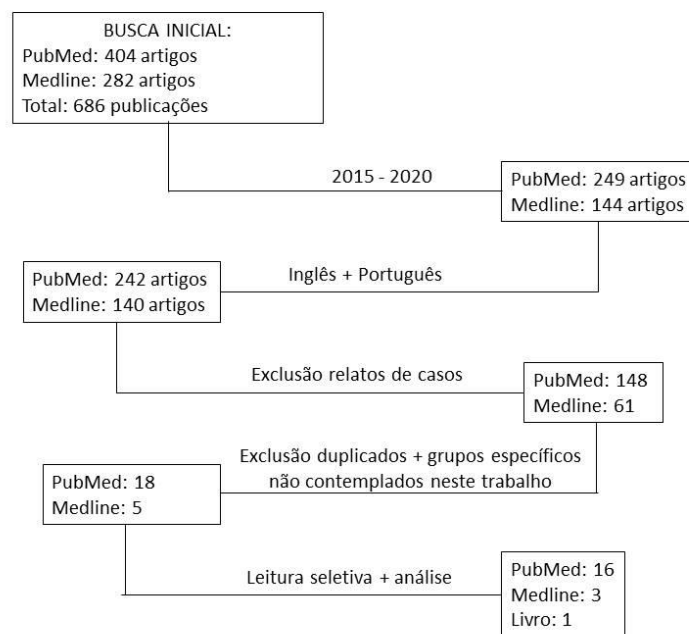
A pesquisa incluiu os descritores, de acordo com o MeSH, “Takotsubo Syndrome”, “Takotsubo Cardiomyopathy”, “Stress Cardiomyopathy”, “Broken heart syndrome”, “Transient Apical Ballooning Syndrome”, “Apical Ballooning Syndrome”, “Left Ventricular Apical Ballooning Syndrome” e “cardiogenic shock”. Esses termos foram combinados a partir dos operadores booleanos AND e OR da seguinte forma: (“takotsubo syndrome” OR “takotsubo cardiomyopathy” OR “broken heart syndrome” OR “stress cardiomyopathy” OR “Transient Apical Ballooning Syndrome” OR “Apical Ballooning Syndrome” OR “Left Ventricular Apical Ballooning Syndrome” AND “cardiogenic shock”).

Foram incluídos artigos originais observacionais, estudos de coortes, estudos retrospectivos, ensaios clínicos randomizados e artigos de revisão. Foram selecionadas publicações dos últimos cinco anos nos idiomas inglês ou português (Brasil) que tinham como assunto principal o choque cardiogênico. Além dos artigos, foi incluído, para a formulação desse projeto, um livro.

Os critérios de exclusão foram: artigos publicados antes de 2015; relatos de casos únicos; artigos disponibilizados em outras línguas diferentes das selecionadas previamente além dos artigos duplicados. Também foram eliminados os artigos que tinham como objetivo o estudo da doença em questão em grupos específicos da população e os que não contemplavam o tema deste trabalho como assunto principal.

5 – RESULTADOS

Foi realizada uma revisão não sistemática da literatura, de modo a aprofundar e consolidar os conhecimentos a respeito do tema. A revisão iniciou-se com o levantamento bibliográfico em que foram encontrados 686 artigos nas bases de dados utilizadas. Mediante leitura exploratória onde foram aplicados os critérios de elegibilidade e exclusão, foram selecionadas 23 publicações. Em seguida, foi realizada uma leitura seletiva e feita uma análise do material encontrado. Após isso, determinou-se o material bibliográfico a ser utilizado nessa revisão. Dessa forma, foram selecionados 19 artigos para o presente estudo mais um livro. (FLUXOGRAMA 1).



FLUXOGRAMA 1: Estratégia de busca e seleção de publicações

Fazendo uma linha temporal, ocorreu um aumento significativo nas publicações a respeito da Síndrome de Taktsubo e Choque cardiogênico nesse grupo de pacientes. Mais artigos foram publicados na base de dados PubMed entre 2015 a 2020 se comparado com 2005 a 2014 (249 vesus 167).

Comparando as publicações em ambas as bases de dados escolhidas para a realização desse trabalho dentro do limite temporal pré-determinado, pode-se verificar que grande parte são relatos de casos (170) ou revisões da literatura. Poucos estudos encontrados são observacionais, estudos clínicos randomizados e meta-análise.

Dos artigos selecionados para este trabalho, 10 são revisões de literatura, 1 é carta de pesquisa e 7 são estudos observacionais, onde apenas dois são multicêntricos. Não foram encontrados nenhum estudo clínico randomizado e meta-análise que se incluísse nos critérios de elegibilidade.

ARTIGO	TIPO	DADOS EPIDEMIO- LÓGICOS	FATOR SUBDIAG- NÓSTICO	TRATAMENTO
VALLABHA-JOSYULA et al., 2019	Coorte retrospectivo	1,2% CC nos pacientes com ST	Desconhecimento da doença	-
EL-BAT-TRAWEY et al., 2017	Coorte retrospectivo	19% CC em ST. Desses, 41% em pacientes com FE <35%	-	Inotrópicos Vasopressores ECMO
ALMENDRO-DELIA et al., 2018	Coorte retrospectivo e prospectivo multicêntrico	11,4% CC em ST	-	Inotrópicos B-bloqueadores Balão intraortico (BIA)
CHAZAL ET AL., 2018	Revisão	12 – 45% CC em ST	Casos leves não diagnosticados + Seme-lhança clínica com SCA	Divisão paciente com LVOTO e sem LVOTO.
ANSARI et al., 2018	Estudo observacional	-	-	85,7% CC em pacientes que trataram com catecolaminas
Y-HASSAN, 2017	Revisão	1 – 2% ST em pacientes com suspeita de SCA	Desconhecimento da doença	Divisão paciente com LVOTO e sem LVOTO.
ALI et al., 2019	Revisão	1,2 – 2% ST em paciente com suspeita de SCA	Disponibilidade de angiografia coronariana	Divisão paciente com LVOTO e sem LVOTO.
STIERMAIER et al., 2016	Coorte retrospectivo centro	12,4% CC em pacientes com ST	-	Catecolaminas

único				ECMO + BIA
PIÑA, 2019	Revisão	5% CC em pacientes com ST	-	-
DI VECE et al., 2019	Research letter	9,5% CC em ST	-	Ausência de guidelines
SHEPPARD, 2015	Revisão	1 - 2 % ST em SCA	-	Divisão paciente com LVOTO e sem LVOTO.
FILLIPO et al., 2019	Revisão	-	-	Divisão paciente com LVOTO e sem LVOTO
SATTAR et al., 2020	Revisão	5 - 10% CC em ST	-	Divisão paciente com LVOTO e sem LVOTO.
EL-BATRAWY et al., 2019	Coorte retrospectivo multicêntrico	8,2% CC em ST	-	B-bloqueadores + IECA ou BRA
NAPP; BAUER-SACHS, 2020	Revisão	-	-	Divisão paciente com LVOTO e sem LVOTO.
JHA et al., 2019	Revisão	-	-	Ausência de estudos randomizados
SMILOWITZ et al., 2018	Coorte retrospectivo	5,7% CC em ST	Desconhecimento	-
OMEROVIC, 2016	Revisão	-	Casos subclínicos não diagnosticados + semelhança clínica com SCA	Ausência de estudos randomizados

TABELA 1: Quadro comparativo de resultados dos artigos

Em geral, a incidência do choque cardiogênico é bem variável, ficando entre 1,2 – 19% dos pacientes com Síndrome de Takotbuso, considerando todos os estudos apresentados. Desses estudos, 6 afirmaram que os dados epidemiológicos de incidência e prevalência da STE, portanto, do CC são subnotificados. Dentre as explicações encontradas estão o desconhecimento da doença (SMILOWITZ et al., 2018; VALLABHA-JOSYULA et al., 2019; Y-HASSAN, 2017), a disponibilidade da angiografia coronariana (ALI et al., 2019), a existência de casos leves e subclínicos que não são diagnosticados e a semelhança clínica com a SCA (CHAZAL ET AL., 2018; OMEROVIC, 2016).

A maioria dos artigos foi concordante quanto ao manejo clínico dos pacientes com STE complicada com choque cardiogênico. Três artigos expuseram a dificuldade perante o tratamento desses pacientes visto a ausência de guidelines, diretrizes e maiores estudos randomizados e meta-análises (DI VECE et al., 2019; JHA et al., 2019; OMEROVIC, 2016).

6 – DISCUSSÃO

A Cardiomiopatia de Takotsubo (CT) foi descrita, pela primeira vez, na década de 90, sendo considerada uma doença atual (ALI et al., 2019). Sua incidência aumentou com o passar dos anos, caracterizando um aumento significativo nas admissões hospitalares (VAL-LABHAJOSYULA et al., 2019). Esses dados foram concordantes com os resultados da pesquisa desse trabalho, onde foi observado um aumento de artigos publicados nos últimos 6 anos nas bases de dados escolhidas.

Acredita-se que a CT bem como o CC nesses pacientes sejam subdiagnosticados. Vários fatores contribuem para tal fato, como desconhecimento da doença e semelhança clínica com o IAM. Por ser uma doença considerada atual, a Síndrome de Takotsubo ainda não é conhecida em sua totalidade tanto por profissionais da saúde como pela população em geral. Contribui para isso, a incompreensão integral da fisiopatologia da síndrome e, como consequente, a inexistência de diretrizes que possam nortear quanto ao correto diagnóstico e manejo desses pacientes. O ciclo se fecha uma vez que poucos estudos randomizados disponíveis dificultam a formação de novos guidelines e contribuem para o desconhecimento da doença.

Outro fator importante é a semelhança clínica com a Síndrome Coronariana Aguda (CHAZAL ET AL., 2018; OMEROVIC, 2016). O quadro clínico dos pacientes com a cardiomiopatia por estresse e Infarto Agudo do Miocárdio é o mesmo, com dor de característica angionosa, dispneia, sudorese, náuseas e vômitos (NAPP; BAUERSACHS 2020). Exames complementares também podem ser semelhantes. Ambas as síndromes elevam marcadores de necrose miocárdica e alteram o eletrocardiograma (CHAZAL et al., 2018; NAPP; BAUERSACHS, 2020). Na dúvida diagnóstica, deve-se, sempre, pensar na possibilidade de SCA por obstrução coronariana e excluir essa causa. Dentre todas as emergências cardiovasculares, a ST é a que possui menos evidências científicas para se embasar. Atualmente, a ST é considerada uma doença transitória, de melhor prognóstico e menor mortalidade se comparada com o Infarto Agudo do Miocárdio (JHA et al., 2019). Dessa forma, dada a importância e a gravidade de outras patologias cardiológicas, pode-se não levantar a hipótese de CT e o diagnóstico pode não ser realizado ou ser realizado de forma tardia, o que prejudica o manejo e a sobrevivência desses pacientes. Tendo em vista essas informações, é possível questionar a veracidade dos dados epidemiológicos disponíveis.

Ademais, o aumento da incidência do CC nos pacientes com a ST pode ter sido influenciado pelo aumento da disponibilidade de exames complementares. Desde a década de

1990, exames de imagem como ressonância magnética, cintilografia cardíaca e angiografia coronariana se tornaram cada vez mais disponíveis na população. Isso tornou possível o diagnóstico correto e precoce da Síndrome de Takotsubo, análise dos diagnósticos diferenciais, a identificação do tipo da cardiomiopatia, presença de possíveis complicações e, com isso, o manejo terapêutico (JHA et al., 2019; SATTAR et al., 2020).

Dessa forma, pode-se dizer que o manejo clínico adequado do CC nos pacientes com a Síndrome é prejudicado. Trinta anos após a primeira descrição da Cardiomiopatia de Takotsubo, a terapêutica é baseada nas experiências clínicas e nos resultados de poucos estudos observacionais publicados.

Apesar do desenvolvimento do choque cardiogênico na ST ser semelhante ao dos pacientes com SCA, o processo fisiopatológico da Síndrome difere da do Infarto Agudo do Miocárdio e isso implica diretamente no tratamento. De uma forma geral, em ambos os casos, o objetivo do tratamento é manter a perfusão tecidual tanto coronariana quanto sistêmica e manter o DC. A terapêutica do choque nos pacientes com SCA envolve as medidas básicas do IAM – como administração de Ácido acetilsalicílico (AAS), estatinas de alta potência, beta-bloqueadores, oxigenioterapia, nitratos e outros – além do uso de vasopressores como a noradrenalina e dobutamina. Essas drogas são aminas que tem a capacidade de aumentar o inotropismo do coração, melhorando débito cardíaco e, portanto, a perfusão tecidual. Alguns casos se beneficiam com o uso de suporte circulatório mecânico e terapia de reperfusão coronariana (KASPER, DL. et al, 2017).

A hipótese mais aceita para a patogênese da ST é embasada numa descarga adrenérgica no organismo quando exposto a situações como estresse físico e gatilhos emocionais. A liberação excessiva de catecolaminas está associada a uma hiperatividade do Sistema Nervoso Autônomo Simpático e acarreta anormalidades transitórias como hipocinesia ou acinesia médio-apical com hipercinesia basal ventricular esquerda (ALI et al., 2019; STIERMAIER et al., 2016). Nesse contexto, o paciente pode evoluir com baixa FE e diminuição do DC evoluindo com choque cardiogênico, apesar da descarga adrenérgica.

Considerando todo esse processo fisiopatológico da ST complicada com choque cardiogênico, pode-se afirmar que a administração de vasopressores catecolaminérgicos como noradrenalina e dobutamina devem ser evitada. A explicação se dá pela piora do quadro clínico do paciente quando exposto a essas drogas. A administração dessas drogas inotrópicas foi associada a uma maior taxa de desenvolvimento para choque cardiogênico e mortalidade mais

alta – tanto na fase aguda quanto em longo-prazo em alguns estudos. (ANASARI et al., 2018; SATTAR et al., 2020). Além disso, o uso desses fármacos foi correlacionada com piora do quadro da Obstrução do trato de saída do VE, o que pode piorar o prognóstico do paciente (OMEROVIC,2016). Os nitratos também devem ser evitados pela possibilidade de redução da pré-carga e aumento da pós-carga, dificultando a manutenção do DC (JHA et al., 2019).

Entretanto, ainda não existe um guideline que norteie o manejo clínico desses pacientes. O resultado da falta de estudos randomizados na área é a discordância quanto à terapia, principalmente se relacionada ao uso dos inotrópicos catecolaminérgicos. Alguns estudos defendem o uso dos inotrópicos em pacientes com choque cardiogênico sem Obstrução do trato de saída do ventrículo esquerdo como medida temporária (SATTAR et al., 2020). O uso de Inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA) ou Bloqueadores do receptor de angiotensina II (BRA) são bem descritos no tratamento a longo-prazo do ST sendo relacionadas a melhor prognóstico e menor mortalidade. Apesar disso, ainda não existe um consenso sobre o uso dos mesmos (ALI et al., 2019; GUADRI et al., 2018).

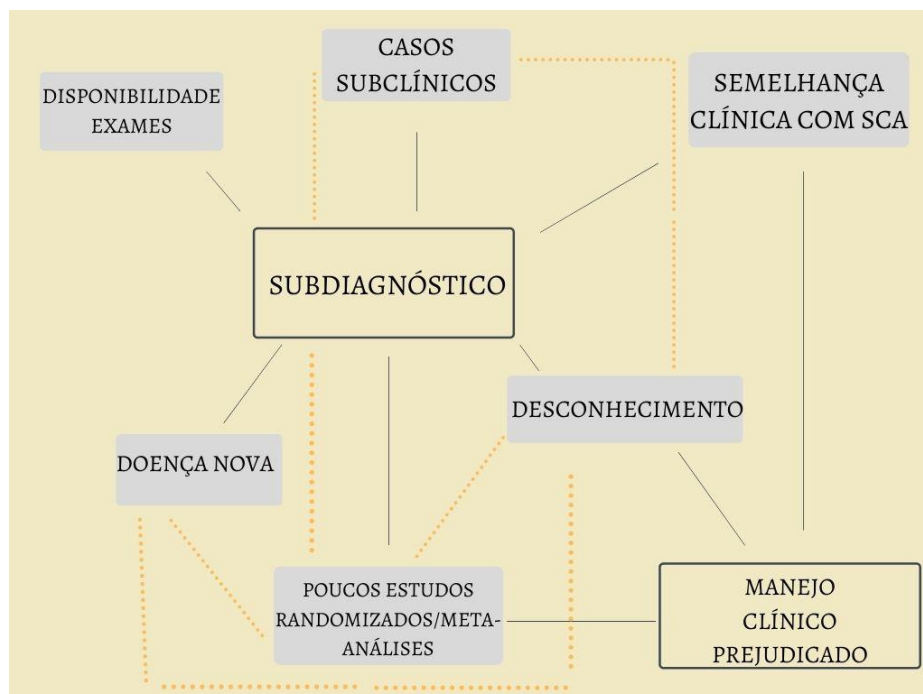


FIGURA 3: Relação das causas do subdiagnóstico da ST e o manejo clínico

7 – CONCLUSÃO

A Cardiomiopatia de Takotsubo é uma doença recente, descrita pela primeira vez, há, aproximadamente, 30 anos. Apesar de ser, cada vez mais, conhecida e estudada, ainda existem muitas lacunas na literatura.

É necessária a realização de mais estudos observacionais multicêntricos, ensaios clínicos randomizados para melhorar o conhecimento a respeito da fisiopatologia, diagnóstico e tratamento. O desenvolvimento de diretrizes capazes de orientar os profissionais da saúde implica em dados epidemiológicos mais verídicos e um adequado manejo clínico, o que pode resultar em menores taxas de mortalidade e maior sobrevida desses pacientes.

8 – REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALI, M. et al. Advancements in the diagnostic workup, prognostic evaluation, and treatment of takotsubo syndrome. **Heart Failure Reviews**, ago./2019.

ALMENDRO-DELIA, M. et al. Short- and Long-Term Prognostic Relevance of Cardiogenic Shock in Takotsubo Syndrome: Results From the RETAKO Registry. **Journal of American College of Cardiology: Heart Failure**, v. 6, n. 11, p. 928-936, nov./2018.

ANSARI, U. et al. Clinical outcomes associated with catecholamine use in patients diagnosed with Takotsubo cardiomyopathy. **BMC Cardiovascular Disorders**, v.18, n.1, mar./2018.

CHAZAL, H. M. D. et al. Stress Cardiomyopathy Diagnosis and Treatment: JACC State-of-the-Art Review. **Journal Of The American College Of Cardiology**, v. 72, n. 16, p. 1955-1971, out./2018.

EL-BATRAWY, I. et al. Impact and management of left ventricular function on the prognosis of Takotsubo syndrome. **European Journal of Clinical Investigation**, v.47, n.7, p. 477-485, mai./2017

EL-BATRAWY, I. et al. Incidence and Clinical Impact of Recurrent Takotsubo Syndrome: Results From the GEIST Registry. **Journal of the American Heart Association**, v. 8, n. 9, mai./2019.

FILLIPO, C. et al. Novel Aspects Of Classification, Prognosis And Therapy In Takotsubo Syndrome. **European Cardiology Review**, v.14, n.3, 2019

GHADRI, J.R. et al. International Expert Consensus Document on Takotsubo Syndrome (Part II): Diagnostic Workup, Outcome, and Management. **European Heart Journal**, v.39, n. 22, p. 2047-2062, jun./2018.

JHA, S. et al. Clinical management in the takotsubo syndrome. **Expert Review of Cardiovascular Therapy**, v.17, n.2, p.83-93, 2019.

KASPER, DL. et al. Harrison Medicina Interna, v.2. 19ª. Edição. Rio de Janeiro: McGraw-Hill, 2017.

NAPP, L. C.; BAUERSACHS, J. Takotsubo Syndrome: Between Evidence, Myths, and Misunderstandings. **Herz**, v.45, n.3, p.252-266, mar./2020.

OMEROVIC, E. Takotsubo Syndrome — Scientific Basis for Current Treatment Strategies. **Heart Failure Clinics**, v.12, n.4, p.577-586, out./2016.

SATTAR, Y. et al. Management of Takotsubo Syndrome: A Comprehensive Review: subtítulo do artigo. **Cureus**, v. 12, n. 1, jan./2020.

SHEPPARD, Mary N. Takotsubo Syndrome - Stress-Induced Heart Failure Syndrome. **European Cardiology Review**, v. 10, n. 2, p. 83-88, dez./2015.

STIERMAIER, T. et al. Incidence, determinants and prognostic relevance of cardiogenic shock in patients with Takotsubo cardiomyopathy. **European Heart Journal: Acute Cardiovascular Care**, v.5, n.6, p.489-496, out./2016.

SMILOWITZ, N.R. et al. Hospital Readmission Following Takotsubo Syndrome. **European Heart Journal**, v.5, n.2, p.114-120, abril/2019.

VALLABHAJOSYULA, S. et al. Cardiogenic Shock in Takotsubo Cardiomyopathy Versus Acute Myocardial Infarction: An 8-Year National Perspective on Clinical Characteristics, Management, and Outcomes. **Journal of the American College of Cardiology: Heart Failure**, v.7, n.6, p.469-476, jun./2019.

VECE, D. D. et al. Outcomes Associated With Cardiogenic Shock in Takotsubo Syndrome. **Circulation**, v. 139, n. 3, p. 413-415, jan./2019.

Y-HASSAN, S.; TORNVALL, P. Epidemiology, pathogenesis, and management of takotsubo syndrome. **Clinical Autonomic Research**, v. 28, n. 1, p. 53-65, set./2017.

ZHANG, L.; PIÑA, I. L. Stress-Induced Cardiomyopathy. **Heart Failure Clinics**, v.15, n.1, p.41-53, jan./2019.