

## Desfecho de Curto e Longo Prazo na Cardiomiopatia Induzida por Estresse: O que Podemos Esperar?

*Short and Long-Term Outcome of Stress-Induced Cardiomyopathy: What Can We Expect?*

Vânia Filipa Andrade Ribeiro<sup>1</sup>, Mariana Vasconcelos<sup>1</sup>, Filipa Melão<sup>1</sup>, Ester Ferreira<sup>1</sup>, Gracieta Malangatana<sup>2</sup>, Maria Júlia Maciel<sup>1</sup>

Centro Hospitalar São João<sup>1</sup>, Porto; Hospital Pedro Hispano<sup>2</sup>, Porto - Portugal

### Resumo

**Fundamento:** A cardiomiopatia de estresse/Takotsubo (CT) é uma entidade diagnóstica cada vez mais reconhecida.

**Objetivo:** Este estudo teve como objetivo avaliar a prevalência e os preditores clínicos de complicações de curto e longo prazo de pacientes (pts) com CT.

**Métodos:** Foram incluídos todos os pts consecutivamente admitidos no nosso centro, entre novembro de 2006 e agosto de 2011, que preenchiam os critérios diagnósticos da Clínica Mayo.

**Resultados:** Analisaram-se 37 pts (35 mulheres), com idade média de  $63 \pm 13$  anos. A CT foi precipitada na maioria dos casos por eventos de estresse emocional (57%) e dor torácica foi o sintoma de apresentação mais frequente (89%). O electrocardiograma na admissão mostrou supradesnivelamento do segmento ST em 12 pts (32%) e inversão da onda T em 15 casos (41%). Verificou-se disfunção sistólica ventricular esquerda (VE) grave em 16 pts (43%) e a elevação média de troponina I foi de  $2,6 \pm 1,8$  ng/mL. A taxa de complicações intra-hospitalares foi de 30%, sendo o choque cardiogênico a situação mais comum. O estresse físico, a disfunção sistólica grave do VE e o valor de pico do peptídeo natriurético cerebral (BNP) foram preditores de complicações agudas. Não foi encontrada associação entre o pico de troponina I e a apresentação eletrocardiográfica. Trinta e cinco pacientes foram acompanhados por um tempo médio de  $482 \pm 512$  dias, sem recorrência clínica.

**Conclusão:** Na nossa série de pacientes, a CT foi associada a uma alta taxa de complicações intra-hospitalares. O estresse físico, a disfunção sistólica do VE e o valor de pico do BNP foram preditores de desfechos adversos agudos. (Arq Bras Cardiol. 2014; 102(1):80-85)

**Palavras-chave:** Cardiomiopatia de Takotsubo; Estresse psicológico.

### Abstract

**Background:** Stress-induced/Takotsubo cardiomyopathy (TC) is an increasingly recognized diagnostic entity.

**Objective:** This study was aimed to assess the prevalence and clinical predictors of short and long-term outcome of patients (pts) diagnosed with TC.

**Methods:** We included all consecutive pts admitted in our department, from November 2006 to August 2011, who met the Mayo Clinic criteria for TC diagnosis.

**Results:** We evaluated 37 pts (35 women) with a mean age of  $63 \pm 13$  years. TC was precipitated by a stressful emotional event in the majority (57%) and chest pain was the most common symptom (89%). Twelve pts (32%) had ST-segment elevation and 15 pts (41%) had T-wave inversion on the electrocardiogram at admission. Severe left ventricular (LV) dysfunction was found in 16 pts (43%) and the mean troponin I level was  $2.6 \pm 1.8$  ng/mL. The in-hospital complication rate was 30%, with cardiogenic shock being the most common situation. Physical stress, severe LV systolic dysfunction and peak brain natriuretic peptide (BNP) were predictors of acute complications. On the other hand, we found no association between peak troponin I and electrocardiographic presentation. Thirty-five pts were followed for a mean time of  $482 \pm 512$  days, without clinic recurrence.

**Conclusion:** In our cohort of pts, TC was associated with a high in-hospital complications rate. Physical stress, LV dysfunction and peak BNP could predict acute adverse outcomes. (Arq Bras Cardiol. 2014; 102(1):80-85)

**Keywords:** Takotsubo cardiomyopathy; Stress, Psychological.

Full texts in English - <http://www.arquivosonline.com.br>

**Correspondência:** Vânia Filipa Andrade Ribeiro •  
Alameda Professor Hernâni Monteiro. CEP 4200-319, Porto - Portugal  
E-mail: ribeiro\_vania@hotmail.com  
Artigo recebido em 13/05/13; revisado em 24/06/13; aceito em 23/07/13.

DOI: 10.5935/abc.20130228

### Introdução

A cardiomiopatia de estresse/Takotsubo (CT) é uma síndrome cada vez mais relatada, caracterizada por disfunção sistólica transitória na ausência de doença coronária obstrutiva, a qual imita o infarto do miocárdio.

A exata incidência de CT é desconhecida, mas estudos recentes revelaram uma prevalência de aproximadamente 2% de pacientes com síndrome coronariana aguda nos Estados Unidos e Europa<sup>1</sup>.

Um estressor emocional ou físico frequentemente precede o desenvolvimento de sintomas, mas a fisiopatologia da CT é incerta. Várias hipóteses têm sido propostas, incluindo a cardiotoxicidade mediada por catecolaminas, espasmo da circulação coronária microvascular e disfunção das células endoteliais<sup>2-4</sup>.

Esse estudo avalia as características clínicas de 37 pacientes com essa doença, consecutivamente admitidos em nosso centro hospitalar terciário, e os preditores de eventos adversos em curto e longo prazo nessa população.

### Métodos

De novembro de 2006 a agosto de 2011, identificamos retrospectivamente, em nosso centro hospitalar terciário, 37 pacientes com CT que tinham sido submetidos a cateterismo cardíaco esquerdo para síndrome coronariana aguda. Todos os pacientes foram atendidos em nosso departamento de emergência ou foram transferidos de outro hospital. Os critérios de inclusão para a cardiomiopatia de Takotsubo, de acordo com a Clínica Mayo, foram: anomalias transitórias de movimento da parede do VE, envolvendo os segmentos apicais e/ou médio-ventriculares do miocárdio, com as anomalias se estendendo além de uma única distribuição coronária epicárdica; ausência de doença arterial coronariana obstrutiva epicárdica ou evidência angiográfica de ruptura aguda da placa, que pudesse ser responsável pela anomalia observada do movimento de parede; novas alterações no ECG, como a elevação transitória do segmento ST e/ou inversão difusa de onda T ou elevação da troponina; ausência de feocromocitoma ou miocardite.

Os dados demográficos dos pacientes, apresentação clínica, achados eletrocardiográficos, níveis de biomarcadores cardíacos e complicações foram avaliados durante a hospitalização. Todos os pacientes foram submetidos a ventriculografia esquerda e avaliação ecocardiográfica, na admissão e acompanhamento. O acompanhamento clínico foi realizado através de visitas ambulatoriais. Uma ressonância magnética cardíaca foi realizada em treze pacientes. Foram registrados a recorrência dos sintomas, rehospitalização, estado funcional e morte.

Os dados foram analisados utilizando-se o software SPSS, versão 20.0 e a associação entre as variáveis basais e as complicações agudas foi estimada através do *odds ratio* - OR (razão de chances) para as variáveis categóricas e teste *t* pareado para as variáveis contínuas.

### Resultados

Trinta e cinco pacientes (95%) eram mulheres, com idade média de  $63 \pm 13$  anos (Tabela 1). A maioria dos pacientes apresentava fatores de risco cardiovascular:

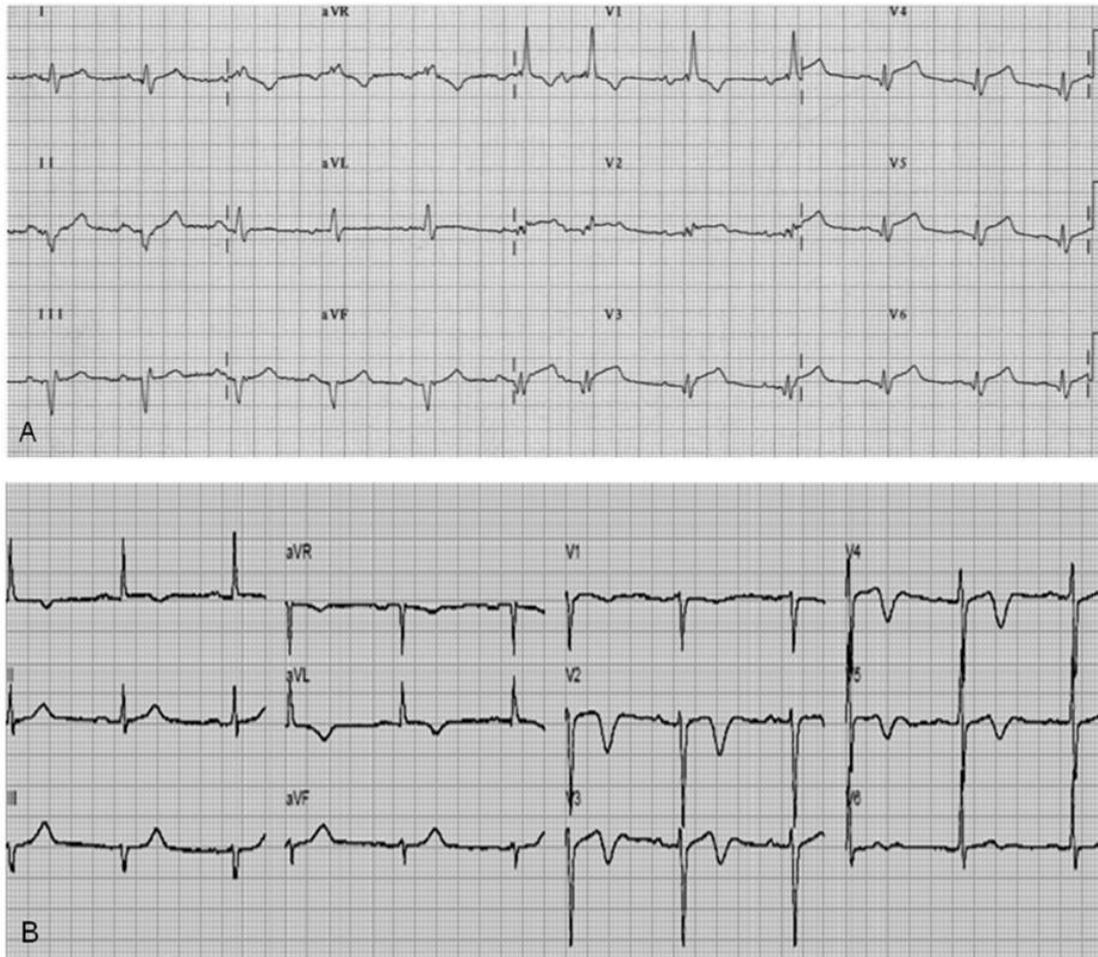
vinte e sete pacientes (73%) tinham hipertensão, dezenove (51%) tinham dislipidemia e seis (16%) tinham diabetes. A apresentação mais comum foi a dor no peito (89%), mas três pacientes (8%) apresentaram dispneia e um (3%) apresentou lipotímia. Um fator desencadeante foi identificado em vinte e nove pacientes (78%), dos quais o mais comum foi estresse emocional (57%). Um gatilho físico estava presente em oito pacientes (22%) e incluiu um procedimento cirúrgico eletivo, exacerbação da doença pulmonar obstrutiva crônica e hospitalização recente. O ECG de admissão revelou elevação do segmento ST em doze pacientes (32%) e inversão generalizada da onda T em vinte e cinco pacientes (41%) (Figura 1). Outros achados do ECG incluem taquicardia sinusal e novas ondas Q. Cinco pacientes (14%), não apresentaram alterações no ECG. Troponina I foi positiva em todos os casos com um pico médio de  $2,6 \pm 1,8$  ng/mL. O valor médio de pico do peptídeo natriurético cerebral (BNP) foi de  $1.160 \pm 1564$  pg/mL. A avaliação do ventrículo esquerdo demonstrou a dilatação (*ballooning*) apical clássica em trinta e quatro pacientes (92%) e uma variante de média parede foi demonstrada em três pacientes (8%) (Figura 2). A fração de ejeção média pela ecocardiografia foi de 40%.

Complicações agudas ocorreram em onze pacientes (30%), sendo que alguns casos apresentaram mais de uma complicação (Tabela 2). O choque cardiogênico foi a situação mais comum, mas dois pacientes desenvolveram edema pulmonar agudo. Distúrbios do ritmo cardíaco também foram observados. Um paciente teve um episódio de fibrilação atrial rápida, o qual foi cardiovertido com amiodarona. Um bloqueio AV de terceiro grau foi documentado em dois pacientes, com um deles necessitando de um marca-passo permanente devido à persistência do bloqueio AV após a

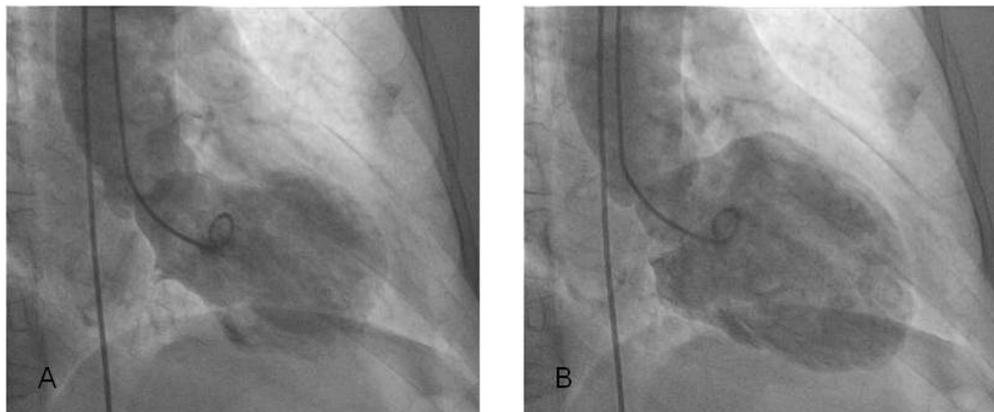
**Tabela 1 - Características basais da população estudada**

Característica	Total (n = 37) Valor
Idade (anos), média $\pm$ DP	63 $\pm$ 13
Feminino	35 (95%)
<b>Fatores de Risco Cardiovascular</b>	
Diabetes mellitus	6 (16%)
Hipertensão	27 (73%)
Dislipidemia	19 (51%)
Tabagismo (atual ou prévio)	2 (5%)
<b>Apresentação clínica</b>	
Dor torácica	33 (89%)
Dispneia	3 (8%)
Perda de consciência	1(3%)
<b>Fator desencadeante</b>	
Estresse emocional	21 (57%)
Estresse físico	8 (22%)
Sem fator desencadeante	8 (22%)

DP: desvio-padrão.



**Figura 1** - Padrões eletrocardiográficos representativos no momento da internação, com (A) elevação do segmento ST em V2 a V6 e (B) inversão de onda T em V2 a V5, DI e aVL.



**Figura 2** - Ventriculograma esquerdo em (A), final da sístole e (B) fim da diástole, mostrando uma variante de parede média com contração apical.

recuperação da função sistólica. A avaliação ecocardiográfica realizada em todos os pacientes identificou dois casos de gradiente significativo da via de saída do VE e dois casos de trombo intraventricular.

Não houve mortes. A duração média de permanência hospitalar foi de  $7,9 \pm 5,6$  dias, com maior tempo de internação em pacientes com complicações ( $12,0 \pm 8,7$  vs  $6,1 \pm 2,1$ ,  $p = 0,05$ ), como esperado. Estresse físico (*odds ratio*: 6,4; 95% intervalo de confiança: 1,2 a 34,6), função sistólica grave na admissão (*odds ratio*: 12,2, intervalo de confiança de 95%: 2,1-71,0) e o pico de BNP ( $2.324,7 \pm 2.107,2$  vs.  $512,8 \pm 542,9$ ,  $p = 0,024$ ) foram preditores de complicações agudas. Por outro lado, não foi encontrada associação entre o pico de troponina I, apresentação eletrocardiográfica e tempo de evolução dos sintomas (Tabela 3).

Trinta e cinco pacientes tiveram acompanhamento médio de  $482 \pm 512$  dias. Registramos um óbito (acidente vascular

cerebral hemorrágico). Não foram identificadas reinternações ou recorrências de CT. Apenas 22 pacientes (63%) eram assintomáticos; seis pacientes (16%) queixaram-se de dor torácica atípica e doze pacientes (32%) apresentavam classe 2 da NYHA (estado funcional pré-mórbido classe 1). Todos os pacientes recuperaram função ventricular esquerda normal. Uma ressonância magnética cardíaca foi realizada em treze casos e o realce tardio com gadolínio estava presente em apenas um caso (pequena área intramiocárdica).

## Discussão

Relatamos as características clínicas e os desfechos de todos os pacientes com CT consecutivamente admitidos em nosso hospital por um período de 58 meses. Essa é a maior coorte portuguesa de centro único relatada até hoje.

Os dados demográficos de nossa coorte foram semelhantes aos observados em outras partes do mundo<sup>5-8</sup>. A maioria dos pacientes era do sexo feminino, na faixa etária pós-menopausa. A maioria dos pacientes era hipertensa (73%) e diabetes mellitus era menos comum (16%) do que tipicamente observado em síndromes coronárias agudas. Na apresentação, dor torácica e dispneia foram os sintomas predominantes. Um gatilho emocional foi identificado na maioria dos casos, conforme indicado em outros estudos<sup>5-11</sup>.

Nossa população apresentou uma alta taxa de complicações, chegando a 30%, mas não houve mortes. A taxa de complicação relatada em meta-análises<sup>3,7,12</sup> de CT é de cerca de 19%, com uma taxa de mortalidade intrahospitalar global de 0-3,2%<sup>4,6,7,13</sup>. O choque cardiogênico é a complicação grave mais comum,

**Tabela 2 - Complicações intrahospitalares na população estudada**

Complicação intrahospitalar	n (%)
Choque Cardiogênico	4 (11%)
Trombo intraventricular	2 (5%)
Fibrilação atrial	1 (3%)
Edema pulmonar	2 (5%)
Bloqueio AV de terceiro grau	2 (5%)
Gradiente significativo da via de saída do ventrículo esquerdo	2 (5%)

AV: atrioventricular.

**Tabela 3 - Preditores clínicos de complicações intrahospitalares na população estudada**

	Complicações Agudas (n = 11)	Sem complicações agudas (n = 26)	Valor p	OR IC95%
Idade (anos)	$63,2 \pm 20,3$	$63,0 \pm 8,9$	0,98	
Fator desencadeante			0,03	
Estresse emocional	3 (27,3%)	18 (69,2%)		
Estresse físico	5 (45,5%)	3 (11,5%)		6,4 (1,2-34,6)
Sem fator desencadeante	3 (27,3%)	5 (19,2%)		
Tempo a partir do aparecimento dos sintomas (horas)	$16,6 \pm 18,5$	$9,83 \pm 16,2$	0,28	
Apresentação do ECG			0,49	
ECG normal	3 (27,3%)	2 (7,7%)		
Elevação do segmento ST	3 (27,3%)	9 (34,6%)		
Ondas T negativas	3 (27,3%)	12 (46,2%)		
Pico de troponina I (ng/mL)	$2,5 \pm ,8$	$2,6 \pm 1,8$	0,98	
Pico de BNP (pg/mL)	$2324,7 \pm 2107,2$	$512,8 \pm 542,9$	0,02	
Fração de ejeção			0,02	
≥ 45%-55%	1 (9,1%)	2 (7,7%)		
≥ 35%-45%	1 (9,1%)	16 (61,5%)		
< 35%	9 (81,2%)	7 (26,9%)		12,2 (2,1-71,0)
Dias no hospital	$12,0 \pm 8,7$	$6,1 \pm 2,1$	0,05	

ECG: eletrocardiograma; BNP: peptídeo natriurético cerebral.

ocorrendo em 6-10% dos pacientes<sup>3,4,6,7</sup>. A insuficiência cardíaca congestiva tem sido relatada em 3-46% dos pacientes<sup>2</sup>, com edema pulmonar em 16%<sup>7</sup>. Arritmias potencialmente fatais, como bloqueio AV de terceiro grau, taquicardia ventricular, fibrilação ventricular e parada cardíaca são descritas em 15% dos pacientes<sup>7</sup>. Casos de formação de trombo intramural, gradiente significativo da via de saída do VE e ruptura da parede livre do ventrículo esquerdo também foram observados<sup>2,5,13-15</sup>.

Os dados relativos aos preditores de complicações são escassos. Madhavan e cols.<sup>16</sup> concluíram em sua análise retrospectiva que a idade, estresse físico, menor fração de ejeção e o nível de troponina T na admissão foram preditores independentes de insuficiência cardíaca aguda. Recentemente Takashio e cols.<sup>17</sup> identificaram a soma da elevação do segmento ST em 12 derivações como um preditor significativo e independente do desfecho em CT. No entanto, o padrão de ECG na admissão não conferiu qualquer significado prognóstico em termos de eventos adversos ou de mortalidade, em outros estudos<sup>1,15,18</sup>.

Complicações agudas em nossa série foram associadas com estresse físico, disfunção ventricular esquerda grave na admissão e um BNP mais alto. Não encontramos nenhuma associação com o pico da troponina I, apresentação eletrocardiográfica e tempo de evolução dos sintomas.

Embora as recidivas tenham sido relatadas em cerca de 3,5-10% dos casos<sup>3,6,19</sup>, nenhum dos nossos pacientes apresentou recorrência de CT. Ainda não está claro por que a CT não ocorre em circunstâncias estressantes semelhantes após o episódio inicial.

Nosso estudo destaca algumas observações importantes. Embora o prognóstico de médio a longo prazo continue favorável na população com CT, eventos potencialmente fatais ocorrem em uma alta porcentagem dos casos. Pacientes submetidos a estresse físico, com disfunção

ventricular esquerda grave na admissão e níveis elevados de BNP mereceram especial preocupação e vigilância.

## Conclusão

A CT tem sido considerada uma forma benigna de insuficiência cardíaca aguda associada à disfunção sistólica transitória. No entanto, em nossa população, uma alta porcentagem de pacientes apresentou complicações cardíacas que justificam a importância do pronto reconhecimento e monitoração. O estresse físico, a fração de ejeção na admissão e os níveis de BNP são ferramentas valiosas na estratificação de risco.

## Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Ribeiro V, Vasconcelos M, Ferreira E, Malangatana G. Obtenção de dados: Ribeiro V, Vasconcelos M, Ferreira E, Malangatana G. Análise e interpretação dos dados: Ribeiro V, Vasconcelos M. Análise estatística: Melão F. Redação do manuscrito: Ribeiro V, Vasconcelos M. Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual: Vasconcelos M, Melão F, Maciel MJ.

## Potencial Conflito de Interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

## Fontes de Financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

## Vinculação Acadêmica

Não há vinculação deste estudo a programas de pós-graduação.

## Referências

1. Eitel I, Knobelsdorff-Brenkenhoff F, Bernhardt P, Carbone I, Muellerleile K, Aldrovandi A, et al. Clinical characteristics and cardiovascular magnetic resonance findings in stress (Takotsubo) cardiomyopathy. *JAMA*. 2011;306(3):277-86.
2. Kurisu S, Kihara Y. Takotsubo cardiomyopathy: clinical presentation and underlying mechanism. *J Cardiol*. 2012;60(6):429-37.
3. Zeb M, Sambu N, Scott P, Curzen N. Takotsubo cardiomyopathy: a diagnostic challenge. *Postgrad Med J*. 2011;87(1023):51-9.
4. Bielecka-Dabrowa A, Mikhailidis DP, Hannam S, Rysz J, Michalska M, Akashi Y, et al. Takotsubo cardiomyopathy: the current state of knowledge. *Int J Cardiol*. 2010;142:120-5.
5. Vidi V, Rajesh V, Singh PP, Mukherjee JT, Lago RM, Venesy DM, et al. Clinical characteristics of Takotsubo cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 2009;104(4):578-82.
6. Gianni M, Dentali F, Grandi AM, Sumner G, Hiralal R, Lonn E. Apical ballooning syndrome or takotsubo cardiomyopathy: a systematic review. *Eur Heart J*. 2006;27(13):1523-9.
7. Pilgrim TM, Wyss TR. Takotsubo cardiomyopathy or transient left ventricular apical ballooning syndrome: a systematic review. *Int J Cardiol*. 2008;124(3):283-92.
8. Sharkey SW, Windenburg DC, Lesser JR, Maron MS, Hauser RG, Lesser JN, et al. Natural history and expansive clinical profile of stress (Takotsubo) cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55(4):333-41.
9. Donohue D, Movahed MR. Clinical characteristics, demographics and prognosis of transient left ventricular apical ballooning syndrome. *Heart Fail Rev*. 2005;10(4):311-6.
10. Prasad A, Lerman A, Rihal CS. Apical ballooning syndrome (TakoTsubo or stress cardiomyopathy): a mimic of acute myocardial infarction. *Am Heart J*. 2008;155(3):408-17.
11. Kurisu S, Inoue I, Kawagoe T, Ishihara M, Shimatani Y, Nakama Y, et al. Presentation of Tako-tsubo cardiomyopathy in men and woman. *Clin Cardiol*. 2010;33(1):42-5.
12. Dorfman TA, Iskandrian AE, Aqel R. An unusual complication of Takotsubo cardiomyopathy. *Clin Cardiol*. 2008;31(5):194-200.
13. Dorfman TA, Iskandrian AE. Takotsubo cardiomyopathy: state-of-the-art review. *J Nucl Cardiol*. 2009;16(1):122-34.
14. Akashi YJ, Tejjima T, Sakurada H, Matsuda H, Suzuki K, Kawasaki K, et al. Left ventricular rupture associated with Takotsubo cardiomyopathy. *Mayo Clin Proc*. 2004;79(6):821-4.

15. Samardhi H, Rattel OC, Savage M, Sirisena T, Bett N, Pincus M, et al. Takotsubo cardiomyopathy: an Australian single centre experience with medium term follow-up. *Intern Med J.* 2012;42(1):35-42.
16. Madhavan M, Rihal CS, Lerman A, Prasad A. Acute heart failure in apical ballooning syndrome (Takotsubo/stress cardiomyopathy): clinical correlates and Mayo Clinic risk score. *J Am Coll Cardiol.* 2011;57(12):1400-1.
17. Takashio S, Yamamuro M, Kojima S, Izumiya Y, Kaikita K, Hokimoto S, et al. Usefulness of SUM of ST-segment elevation on electrocardiograms (limb leads) for predicting in-hospital complications in patients with stress (takotsubo) cardiomyopathy. *Am J Cardiol.* 2012;109(11):1651-6.
18. Dib C, Asirvatham S, Elesber A, Rihal C, Friedman P, Prasad A. Clinical correlates and prognostic significance of electrocardiographic abnormalities in apical ballooning syndrome (Takotsubo/stress-induced cardiomyopathy). *Am Heart J.* 2009;157(5):933-8.
19. Elesber AA, Prasad A, Lennon RJ, Wright RS, Lerman A, Rihal CS. Four-year recurrence rate and prognosis of the apical ballooning syndrome. *J Am Coll Cardiol.* 2007;50(5):448-52.