

Síndrome de Takotsubo e sua Relação com Transtorno Depressivo Maior: Relato de Caso

Takotsubo Syndrome and its Relationship with Major Depressive Disorder: Case Report

Wanessa Julia da Silva,¹ Gabriel Sembeneli,¹ Pedro Petiti Arbex Bueno,¹ Rafaela Claro Rodrigues,¹ Fernanda Meirelles Gil,¹ Flavia Lima Costa Faldoni,¹ Claudia Helena Cury Domingos¹

Universidade de Ribeirão Preto,¹ Ribeirão Preto, SP – Brasil

Introdução

A síndrome de takotsubo (STT) é uma condição médica caracterizada por disfunção regional reversível do ventrículo esquerdo (VE) e/ou ventrículo direito. Essa síndrome é frequentemente desencadeada por situações de estresse agudo físico ou emocional. Apresenta características semelhantes a um evento de síndrome coronariana aguda (SCA), porém sem anormalidade coronariana evidenciada por exames como angiografia.¹ Além disso, na admissão, os pacientes com STT também manifestam valores de fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) substancialmente menores quando comparados com os portadores de SCA. Todavia, mesmo com esses níveis mais baixos, as chances de danos cardiovasculares são menores e o restabelecimento da FEVE mais satisfatório.²

Embora a fisiopatologia da STT seja complexa e, em parte, desconhecida, estudos sugerem que a ativação simpática exacerbada, confirmada pelo aumento dos níveis de catecolaminas plasmáticas, e drogas adrenérgicas podem precipitar o quadro. Ocorre predominantemente em mulheres na pós menopausa, entretanto, pode acometer mulheres mais jovens e homens, estimando-se que 1% a 3% de todos os pacientes e 5% a 6% das pacientes do sexo feminino submetidas a angiografia coronária por suspeita de SCA apresentem STT.³ Fatores reprodutivos, hormonais e eventos emocionais estressantes estão associados com sua maior ocorrência nas mulheres,² enquanto nos homens o fator físico é o agente mais frequente, como naqueles em tratamento quimioterápico.²

Em sua etiopatogenia, foram descritos diversos estressores emocionais (divórcio, morte de um membro da família e problemas financeiros) ou físicos (atividade física, tireotoxicose, sepse, gravidez, SCA e acidente vascular cerebral) como possíveis desencadeadores da síndrome.⁴ A estimulação

simpática desencadeada pode levar à toxicidade direta nos cardiomiócitos, ao espasmo da artéria coronária epicárdica ou microvascular e à disfunção microvascular coronariana aguda.⁵ Apesar dessa relação causal estabelecida, alguns indivíduos não apresentam fatores de estresse agudos, o que sugere a existência de substratos predisponentes que ainda precisam ser compreendidos. Nesse sentido, a influência dos transtornos psiquiátricos como substrato psicopatológico predisponente em pacientes com STT tem sido objeto de investigação.⁶

Apesar de ser uma condição rara, de caráter reversível e com sequelas benignas, a STT pode apresentar eventos como insuficiência cardíaca aguda e edema pulmonar, apresentando uma taxa de mortalidade de aproximadamente 5%.⁷ Devido ao fato de suas manifestações clínicas como dor torácica aguda, dispneia, elevação dos marcadores de necrose miocárdica e alterações eletrocardiográficas serem análogas às alterações encontradas na SCA, a STT ainda é mal diagnosticada e negligenciada.^{8,9}

Este relato de caso objetivou promover uma melhor compreensão sobre a STT no contexto de pacientes com transtornos psiquiátricos e fornecer informações que possam impactar na prática clínica de médicos generalistas.

Relato de Caso

Paciente do sexo feminino, 76 anos, procura atendimento referindo quadro de dor precordial intensa, associada à um episódio de vômito e sudorese profusa com duração de uma hora e resolução espontânea. Refere que no dia anterior apresentou o mesmo quadro de dor, porém de menor intensidade, com duração de aproximadamente uma hora, retroesternal sem irradiações, sem sintomas associados e de resolução espontânea. Refere início do quadro quando estava nervosa em uma discussão familiar.

Realizou eletrocardiograma que evidenciou zona elétrica inativa da parede antero-septal e dosagem de troponina ultrasensível de 1616 ng/L. Ao ecocardiograma transtorácico, foi constatada FEVE de 35%, com alteração de mobilidade segmentar do VE: hipocinesia da parede anterior média e acinesia do septo anterior médio, do septo inferior médio e de todo o ápice. Foi enviada à hemodinâmica, onde realizou cateterismo evidenciando coronárias sem evidências de lesões obstrutivas significativas e VE com alteração de mobilidade sugestiva de miocardiopatia adrenérgica (takotsubo). Após 15 dias, realizou ressonância magnética apresentando desempenho sistólico preservado, hipocinesia dos segmentos médio e apical do VE, discretas áreas de realce tardio de padrão não isquêmico e distribuição difusa,

Palavras-chave

Cardiomiopatia de Takotsubo; Depressão; Transtornos Mentais

Correspondência: Flávia Faldoni •

Universidade de Ribeirão Preto - Arnaldo Victaliano, 1800. CEP 14096-380, Ribeirão Preto, SP – Brasil

E-mail: flaviafaldoni@gmail.com

Artigo recebido em 02/02/2024, revisado em 20/05/2024, aceito em 16/06/2024

Editor responsável pela revisão: Luis Beck-da-Silva

DOI: <https://doi.org/10.36660/abchf.20240003>

sugestivo de necrose miocárdica e espessamento septal. Achados compatíveis com STT. Sem recorrência de dor torácica, foi tratada com betabloqueador, anti-hipertensivos e estatina e recebeu alta com coagulação plena por três meses. Retornou em três meses e o novo ecocardiograma transtorácico evidenciou a resolução completa do quadro: átrio esquerdo (AE): 34, septo 43, FEVE 72%, dilatação de grau leve em AE, diâmetro sistólico final de VE preservado e mobilidade segmentar de VE normal (Tabela 1). Foi suspenso o anticoagulante, porém continua o uso de betabloqueador.

Paciente seguia em atendimento ambulatorial de cardiologia neste serviço por teste de Chagas positivo, sem evidências de cardiomiopatia chagásica. Apresenta dislipidemia, hipertensão arterial sistêmica não controlada e doença pulmonar obstrutiva crônica (GOLD 1). Ex-tabagista e ex-etilista. História prévia de glaucoma e AVC há 6 anos, sem sequelas. Paciente com transtorno depressivo maior (TDM) de longa data, fez uso de clonazepam, fluoxetina e cloridrato de nortriptilina por 3 anos, quando foram interrompidas essas medicações e prescrita bupropiona. Após um ano, a bupropiona foi suspensa e prescrito cloridrato de amitriptilina do qual fez uso por 7 anos de forma irregular. Descontinuou o uso por conta própria, estando sem medicação há 2 anos antes da ocorrência da STT.

Discussão

Ainda que uma condição benigna, a etiopatogenia da STT ainda é motivo de investigação. Trabalhos recentes vêm investigando a suscetibilidade de pacientes com transtornos psiquiátricos em desenvolver a STT. Ansiedade e depressão estão frequentemente associadas, especialmente em distúrbios cardiocirculatórios. Sancassiani et al.,¹⁰ em um estudo de caso-controle de 2018, encontraram associação significativa entre STT com transtornos depressivos e uso de antidepressivos, porém, não confirmaram associação com transtornos de ansiedade.

Um estudo caso-controle de marcadores de risco e mortalidade evidenciou que apesar dos fatores físicos desempenharem um papel preponderante como desencadeadores, a maioria das pessoas afetadas pela STT apresentava condições psiquiátricas ou neurológicas associadas.¹¹

No estudo realizado por Pozzi et al. em 2022,⁶ os autores compararam pacientes que apresentaram STT e SCA, com semelhantes fatores de risco cardiovasculares, submetidos a uma avaliação psiquiátrica abrangente ao longo da vida. O grupo STT apresentou maior prevalência de transtornos de humor como TDM, transtorno bipolar, distímia e transtornos de ansiedade como transtorno de ansiedade generalizada, transtorno de pânico e agorafobia em comparação com o grupo SCA. Houve também uma tendência significativa em pacientes com STT ao uso de medicamentos psicotrópicos, abuso de substâncias e consulta com psicólogo ou psiquiatra.

Baseado nessas evidências foi proposta uma hipótese de interação coração-cérebro com um papel fundamental no desenvolvimento da STT. Diferenças cerebrais anatômicas estruturais entre pacientes com STT e controles saudáveis foram analisadas.¹² Entre as principais diferenças encontradas destacam-se hipoconectividade de regiões centrais do cérebro

Tabela 1 – Fração de ejeção e mobilidade do ventrículo esquerdo ao eletrocardiograma

	2015 (antes da STT)	2022 (durante a STT)	2022 (após a STT)	2023 (seguimento)
FEVE	63%	35%	72%	62%
Mobilidade de VE	Ausência de alterações segmentares	Hipocinesia anterior média; acinesia do septo	Ausência de alterações segmentares	Ausência de alterações segmentares

FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; STT: síndrome de takotsubo; VE: ventrículo esquerdo.

associadas a funções autonômicas e regulação do sistema límbico, como a amígdala, em pacientes com STT, sugerindo uma integração autonômico-límbica na sua fisiopatologia.¹²

A amígdala é um componente do sistema límbico que desempenha um papel fundamental na resposta a estressores agudos, e sua atividade prediz independentemente eventos cardiovasculares.¹³ Corroborando com estes achados, imagens 18F-FDG-PET/CT demonstraram que a atividade basal da amígdala é maior em indivíduos que subsequentemente desenvolvem STT, apoiando a existência de um substrato neurobiológico predisponente em sua gênese.¹⁴ O estresse psicológico pode atuar na resposta cardiovascular, através das vias neuroendócrinas, como da medula das adrenais (produzindo catecolaminas pelo estímulo simpático), do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal e do tônus vagal reduzido.¹⁵

Pacientes com STT têm significativamente mais alterações psicológicas em comparação com aqueles relatados com SCA, mostrando a importância de considerar as dimensões psicológicas no contexto da patologia. A prevalência da depressão em pacientes com STT pode oscilar entre 20,5% a 48%; isso significa que talvez a metade dos pacientes possam experimentar sintomas depressivos.¹⁶ Estes sintomas depressivos são muitas vezes exacerbados pela hiperatividade do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal e, conseqüentemente, pelo aumento dos níveis de cortisol.¹⁷

Diversas abordagens psicoterapêuticas e psicofarmacológicas estão disponíveis para auxiliar pacientes no manejo do estresse e da depressão, incluindo recursos como livros de autoajuda, serviços de aconselhamento, terapia cognitivo comportamental e em grupo, técnicas de relaxamento e o uso de medicamentos psicotrópicos. A eficácia dos medicamentos psicotrópicos na prevenção e no tratamento dos sintomas da STT é objeto de debate, com opiniões divergentes.¹⁷ Enquanto alguns autores questionam sua utilidade, outros acreditam ser uma ferramenta essencial.

De acordo com diversos estudos, os betabloqueadores são empregados no controle da ansiedade, especialmente em mulheres na fase pós-menopausa. Em alguns casos, eles podem ser prescritos por períodos prolongados de controle da produção de hormônios relacionados ao estresse. Por outro lado, o tratamento com antidepressivos tem como objetivo principal o alívio dos sintomas de depressão e ansiedade, com a finalidade de prevenir o desenvolvimento da STT.¹⁸

Relato de Caso

O TDM está associado a um aumento na densidade de receptores beta-adrenérgicos pós-sinápticos. O tratamento antidepressivo a longo prazo regula níveis de receptores beta-1 adrenérgicos, diminuindo sua densidade por meio de várias estratégias. Mesmo com essa redução, observa-se um aumento paradoxal nos níveis de AMPc intracelular, demonstrando que a ativação do sistema AMPc é crucial para a ação terapêutica dos antidepressivos. O fator de transcrição CREB é um alvo importante desses tratamentos, e o gene *BDNF* é regulado pelo CREB. O estresse grave está associado à diminuição da expressão do *BDNF* no hipocampo. A teoria atual sugere que o tratamento antidepressivo a longo prazo aumenta a expressão do *BDNF* e do seu receptor *trkB*, graças à atividade intensificada dos sistemas serotoninérgicos e noradrenérgicos.¹⁷

O atordoamento miocárdico da STT representa uma cardiomiopatia de origem catecolamínica, a partir das altas concentrações da adrenalina plasmática. Algumas classes de antidepressivos podem atuar na regulação dos níveis de catecolaminas, sendo assim, é cabível inferir que há uma possível relação entre a interrupção do tratamento da paciente em análise e o desencadeamento da STT.¹⁹

De modo geral, este estudo conclui que os resultados revelam a importância de uma atenção integral que inclui manejo das condições cardíacas e da saúde mental em pacientes com STT; então abordar a depressão e outros problemas de saúde mental pode ser fundamental para melhorar a qualidade de vida e o prognóstico desses pacientes. Em essência, o tratamento da doença mental subjacente pode ajudar a reduzir o risco de complicações cardíacas relacionadas a altos níveis de catecolaminas, entretanto, ainda não há evidências científicas definitivas de que o uso de antidepressivos comuns tenha impacto na gênese e progressão da STT.

Referências

1. Almeida GLG Jr, Mansur J Filho, Albuquerque DC, Xavier SS, Pontes Á, Gouvêa EP, et al. Takotsubo Multicenter Registry (REMUTA) - Clinical Aspects, In-hospital Outcomes, and Long-term Mortality. *Arq Bras Cardiol.* 2020;115(2):207-16. doi: 10.36660/abc.20190166.
2. Gorini A, Galli F, Giuliani M, Pierobon A, Werba JP, Adriano EP, et al. Psychological Characteristics of Patients with Takotsubo Syndrome and Patients with Acute Coronary Syndrome: An Explorative Study Toward a Better Personalized Care. *J Pers Med.* 2022;12(1):38. doi: 10.3390/jpm12010038.
3. Ghadri JR, Wittstein IS, Prasad A, Sharkey S, Dote K, Akashi YJ, et al. International Expert Consensus Document on Takotsubo Syndrome (Part I): Clinical Characteristics, Diagnostic Criteria, and Pathophysiology. *Eur Heart J.* 2018;39(22):2032-46. doi: 10.1093/eurheartj/ehy076.
4. Templin C, Ghadri JR, Diekmann J, Napp LC, Bataiosu DR, Jaguszewski M, et al. Clinical Features and Outcomes of Takotsubo (Stress) Cardiomyopathy. *N Engl J Med.* 2015;373(10):929-38. doi: 10.1056/NEJMoa1406761.
5. Galiuto L, Crea F. Primary and Secondary Takotsubo Syndrome: Pathophysiological Determinant and Prognosis. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care.* 2020;9(7):690-3. doi: 10.1177/2048872620963493.
6. Pozzi G, D'Amario D, Princi G, Ciliberti G, Irano A, Simone MV, et al. Pre-existing Psychiatric Morbidity is Strongly Associated to Takotsubo Syndrome: A Case-control Study. *Front Cardiovasc Med.* 2022;9:925459. doi: 10.3389/fcvm.2022.925459.
7. Sharkey SW. A Clinical Perspective of the Takotsubo Syndrome. *Heart Fail Clin.* 2016;12(4):507-20. doi: 10.1016/j.hfc.2016.06.003.
8. Lyon AR, Bossone E, Schneider B, Sechtem U, Citro R, Underwood SR, et al. Current State of Knowledge on Takotsubo Syndrome: A Position Statement from the Taskforce on Takotsubo Syndrome of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail.* 2016;18(1):8-27. doi: 10.1002/ejhf.424.
9. Lin Q, Fu Y, Chen Y, Zang X, Liu L. Misdiagnosed Takotsubo Syndrome: A Case Report. *Ann Palliat Med.* 2022;11(5):1826-32. doi: 10.21037/apm-21-855.
10. Sancassiani F, Carta MG, Montisci R, Preti A, Machado S, Moro MF, et al. Takotsubo Syndrome is Associated with Mood Disorders and Antidepressants Use, not with Anxiety and Impairment of Quality of Life Due to the Psychiatric Disorder. *Clin Pract Epidemiol Ment Health.* 2018;14:26-32. doi: 10.2174/1745017901814010026.
11. Tornvall P, Collste O, Ehrenborg E, Jämbert-Pettersson H. A Case-control Study of Risk Markers and Mortality in Takotsubo Stress Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 2016;67(16):1931-6. doi: 10.1016/j.jacc.2016.02.029.
12. Templin C, Hänggi J, Klein C, Topka MS, Hiestand T, Levinson RA, et al. Altered Limbic and Autonomic Processing Supports Brain-heart Axis in Takotsubo Syndrome. *Eur Heart J.* 2019;40(15):1183-7. doi: 10.1093/eurheartj/ehz068.
13. Tawakol A, Ishai A, Takx RA, Figueroa AL, Ali A, Kaiser Y, et al. Relation between Resting Amygdalar Activity and Cardiovascular Events: A

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Silva WJ, Faldoni FLM; Obtenção de dados: Silva WJ, Sembeneli G, Bueno PPA, Rodrigues RC, Gil FM; Redação do manuscrito: Silva WJ, Sembeneli G, Bueno PPA, Rodrigues RC, Gil FM, Faldoni FLM; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo: Faldoni FLM, Domingos CHC.

Potencial conflito de interesse

Não há conflito com o presente artigo

Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação acadêmica

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

Aprovação ética e consentimento informado

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética da Universidade de Ribeirão Preto sob o número de protocolo CAAE 09815219300005498. Todos os procedimentos envolvidos nesse estudo estão de acordo com a Declaração de Helsinki de 1975, atualizada em 2013. O consentimento informado foi obtido de todos os participantes incluídos no estudo.

- Longitudinal and Cohort Study. *Lancet*. 2017;389(10071):834-45. doi: 10.1016/S0140-6736(16)31714-7.
14. Radfar A, Abohashem S, Osborne MT, Wang Y, Dar T, Hassan MZO, et al. Stress-associated Neurobiological Activity Associates with the Risk for and Timing of Subsequent Takotsubo Syndrome. *Eur Heart J*. 2021;42(19):1898-908. doi: 10.1093/eurheartj/ehab029.
 15. Vieweg WV, Hasnain M, Mezuk B, Levy JR, Lesnefsky EJ, Pandurangi AK. Depression, Stress, and Heart Disease in Earthquakes and Takotsubo Cardiomyopathy. *Am J Med*. 2011;124(10):900-7. doi: 10.1016/j.amjmed.2011.04.009.
 16. Bagnasco MS, Núñez-Gil IJ. Psychological Disorders in Adults with Inherited Cardiomyopathies and Takotsubo Syndrome. *Medwave*. 2016;16(5):e6460. doi: 10.5867/medwave.2016.05.6460.
 17. Zvonarev V. Takotsubo Cardiomyopathy: Medical and Psychiatric Aspects. Role of Psychotropic Medications in the Treatment of Adults with "Broken Heart" Syndrome. *Cureus*. 2019;11(7):e5177. doi: 10.7759/cureus.5177.
 18. Fioranelli M, Bottaccioli AG, Bottaccioli F, Bianchi M, Rovesti M, Rocchia MG. Stress and Inflammation in Coronary Artery Disease: A Review Psychoneuroendocrineimmunology-Based. *Front Immunol*. 2018;9:2031. doi: 10.3389/fimmu.2018.02031.
 19. Esler M. Pivotal Role of the Sympathetic Nerves of the Human Heart in Mental Stress Responses and Triggered Cardiovascular Catastrophes. *Auton Neurosci*. 2022;237:102925. doi: 10.1016/j.autneu.2021.102925.

