

## **PRODUÇÃO TÉCNICA**

### **RELATO DE CASO E REVISÃO DA LITERATURA**

AUTOR: MESTRANDA ANDRÉIA GRIZZO

ORIENTADOR: PROF. DR. ROSSANO CESAR BONATTO

CO-ORIENTADOR: PROF. DR. MARIO FERREIRA CARPI

Co-autores: Prof. Titular Dr. José Roberto Fioretto, Prof. Dra. Maria Regina Bentlin, Prof. Dra. Joelma Gonçalves Martin, Sarah de Lima Allofa, Renata Sayuri Ansai.

**Título: Cardiomiopatia de Takotsubo induzida por norepinefrina em criança.**

OUTUBRO 2015

## Resumo

A síndrome de takotsubo, descrita no Japão em 1990, mimetiza síndrome coronariana aguda, com alteração inclusive de enzimas cardíacas, porém com ausência de lesão coronariana obstrutiva. Acomete principalmente mulheres, acima de 60 anos e raramente acomete crianças. Desde que foi descrita, múltiplos casos foram reportados, porém poucos em crianças, entre os quais esse tipo de cardiomiopatia é comumente subvalorizada. Descrevemos o caso de um menino de 4 anos e 4 meses de idade que após uso de norepinefrina apresentou alterações eletrocardiográficas e ecocardiográficas típicas da síndrome de takotsubo, que desapareceram após a suspensão da norepinefrina. Também apresentamos uma revisão da literatura.

Palavras-chave: cardiomiopatia de takotsubo, criança, cardiomiopatia por estresse.

## Introdução

Descrita no Japão em 1990<sup>1</sup>, a síndrome de takotsubo é caracterizada por disfunção sistólica e diastólica aguda transitória do ventrículo esquerdo<sup>2</sup>, que na fase aguda adquire forma que lembra um jarro japonês utilizado para capturar polvo<sup>3,4</sup>.

## **Caso clínico**

VTR, 4a4m, masculino, branco. Internado com quadro de abdome agudo obstrutivo que evoluiu para choque séptico. Submetido a laparotomia com ressecção intestinal devido a necrose extensa sendo preservado somente 15 cm de intestino delgado e 5 cm de sigmóide. No intraoperatório necessitou de norepinefrina (0,5 mcg/Kg/min) devido hipotensão arterial. Na Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica (UTIP) foi necessária a manutenção da norepinefrina para controle da pressão arterial. No primeiro dia de pós-operatório foi detectada alteração no monitor cardíaco com supradesnivelamento do segmento ST. O ECG mostrou ritmo sinusal, FC=150 bpm, corrente de lesão nas paredes anterior, lateral e inferior (figura 1). Exames laboratoriais: troponina=0,19 mcg/l; CPK=3502 U/l e CKMB=80 U/l. O exame ecocardiográfico mostrou a imagem característica de cardiomiopatia de takotsubo tipo apical com fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) de 32% (figura 2, 3 e 4). Após a identificação da cardiomiopatia de takotsubo a norepinefrina foi diminuída para 0,2 mcg/Kg/min e posteriormente suspensa, com melhora do ECG, com desaparecimento do supradesnivelamento do segmento ST. Introduzida dobutamina (5 mcg/Kg/min) devido a disfunção sistólica do VE. Após a suspensão da norepinefrina houve desaparecimento das alterações no ECG e no ecocardiograma a FEVE aumentou para 60%. (figuras 5, 6 e 7). Após 12 dias criança foi retirada da ventilação pulmonar mecânica e a dobutamina foi suspensa. Recebeu alta da UTIP no 14<sup>o</sup> dia de internação.

Figura 1- Eletrocardiograma de VTR, 27/02/2012, mostrando alterações do segmento ST compatíveis com isquemia em quase todas as derivações .

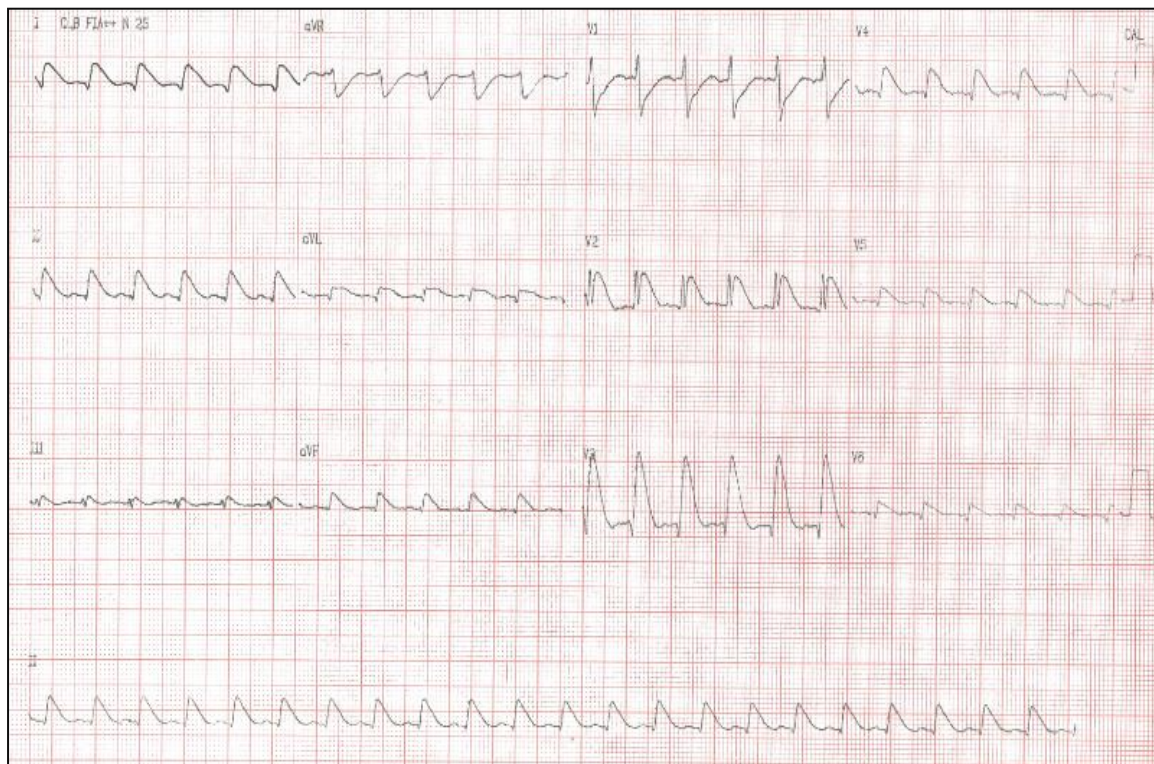


Figura 2 - Exame Ecocardiográfico de 27/02/2012, de VTR, o ventrículo esquerdo (VE) na sístole, com FEVE (Simpson)= 32%.



Figura 3 – Exame Ecocardiográfico de 27/02/2012, de VTR, o ventrículo esquerdo (VE) em diástole.

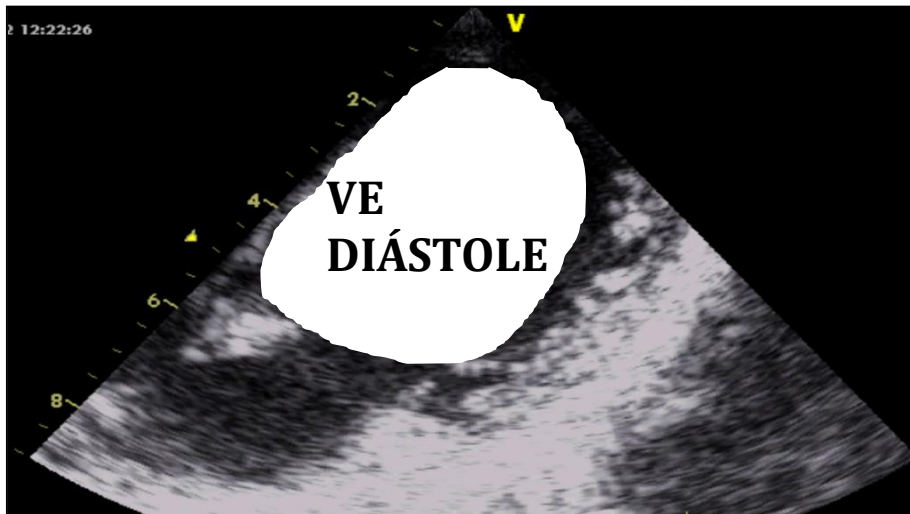


Figura 4 – Figura de um takotsubo para comparar com a figura 2. Observar a semelhança com o ventrículo esquerdo em sístole, caracterizando cardiomiopatia de takotsubo tipo apical, o mais frequente.





Figura 5 – Eletrocardiograma de VTR, 01/03/2012, mostrando desaparecimento das alterações do segmento ST.

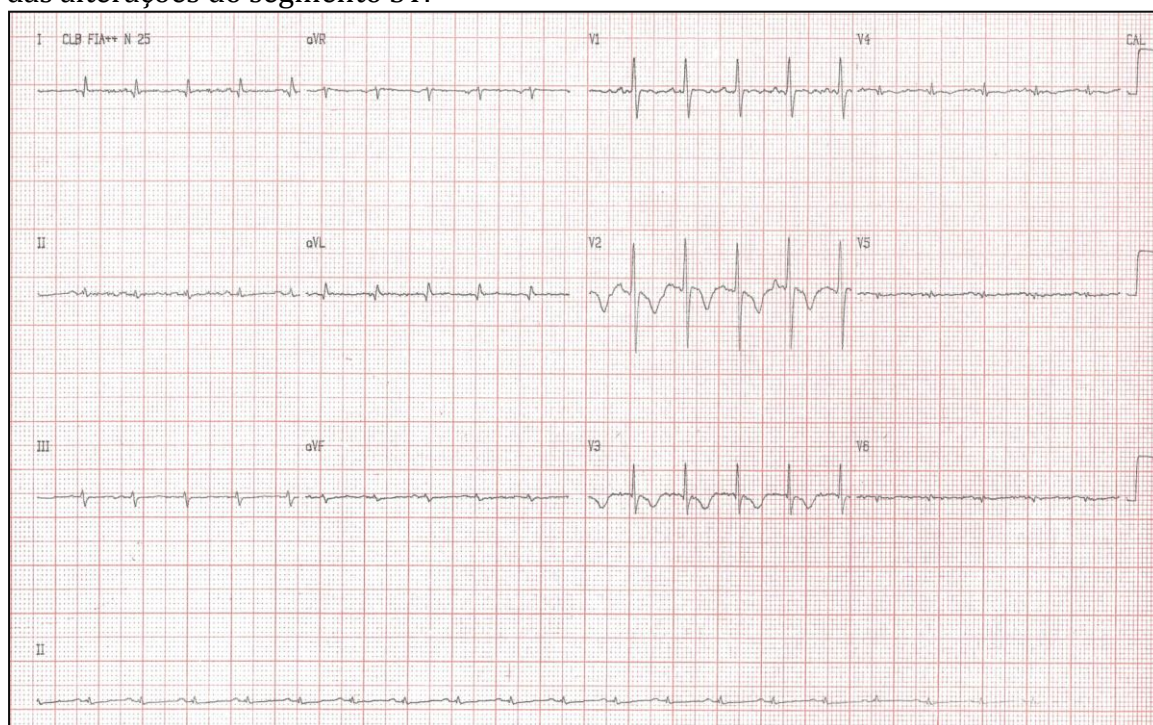


Figura 6 – Exame Ecocardiográfico de 06/03/2012, de VTR, o ventrículo esquerdo (VE) na sístole, com FEVE (Simpson) = 60%, após suspensão da norepinefrina.

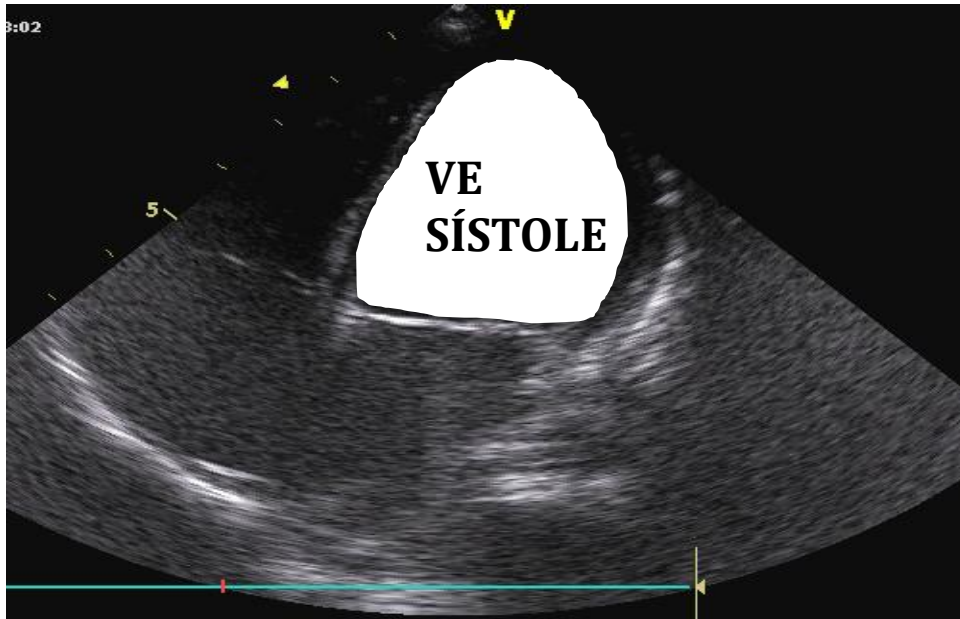
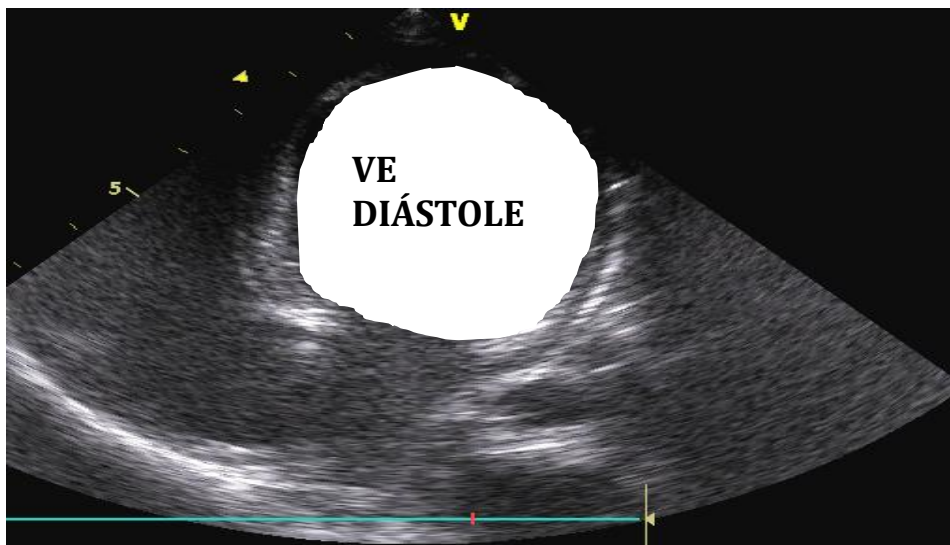


Figura 7 - Exame Ecocardiográfico de 06/03/2012, de VTR, o ventrículo esquerdo (VE) em diástole.



#### Discussão

Cardiomiopatia induzida por estresse, a síndrome de takotsubo foi descrita primeiramente em 1990 no Japão<sup>1</sup>, caracterizada por disfunção sistólica e diastólica aguda transitória do ventrículo esquerdo e excepcionalmente do ventrículo direito, com variedade de anormalidades da contratilidade da parede cardíaca<sup>2</sup>. O ventrículo esquerdo, na fase aguda, na

sístole, adquire forma que lembra um jarro japonês utilizado para capturar polvo, daí o nome (tako= polvo, tsubo= jarro ou vaso).<sup>3,4</sup>

A doença mimetiza a síndrome coronariana aguda com anormalidades eletrocardiográficas, disfunção cardíaca e aumento do nível de enzimas cardíacas com ausência de doença obstrutiva das coronárias<sup>5</sup>.

Acomete principalmente mulheres, com uma prevalência de 6:1 em relação aos homens, acima de 60 anos, pós menopausa, sem doença prévia<sup>6</sup>. Cardiomiopatia de takotsubo raramente acomete crianças<sup>7,8</sup>. Desde que a síndrome foi descrita, múltiplos casos foram reportados, porém poucos em crianças, entre os quais esse tipo de cardiomiopatia é comumente subvalorizada<sup>9</sup>.

Estudos prévios mostravam que a cardiomiopatia de takotsubo era predominantemente precedida por gatilhos emocionais. Estudos subsequentes mostraram que a doença pode também ocorrer com gatilhos físicos ou sem qualquer gatilho anterior evidente. Esses gatilhos eram descritos como: morte na família, procedimentos cirúrgicos ou invasivos, ou exacerbações de doenças sistêmicas<sup>3</sup>.

O estudo de Templin et al<sup>4</sup>, revelou que a prevalência de gatilhos físicos ultrapassa a de gatilhos emocionais e que a ausência de um gatilho não exclui o diagnóstico desta doença. Mais da metade de todos os pacientes com takotsubo tiveram um episódio de doença neurológica ou doença psiquiátrica prévia aguda ou crônica<sup>4</sup>.

A patogênese da doença ainda não é bem compreendida. Os mecanismos propostos incluem excesso de catecolaminas<sup>10</sup>, espasmo da artéria coronária e disfunção microvascular.

Uma série de estudos de cardiomiopatia de takotsubo, incluindo sua associação com o estresse físico ou emocional<sup>11,12,13</sup> sugeriram que a doença pode ser causada por espasmo microvascular difuso induzido por catecolaminas ou disfunção da contratilidade cardíaca, resultando em atordoamento do miocárdio<sup>14</sup>, ou pela toxicidade ao miocárdio diretamente associada a catecolamina<sup>15</sup>. Em alguns pacientes com a cardiomiopatia de takotsubo, o único fator estressante aparente foi a exposição a catecolaminas ou drogas beta-agonistas em doses clínicas de rotina<sup>16</sup>.



Os níveis de catecolaminas no plasma foram elevados em 74% dos pacientes com a doença<sup>17</sup>.

Catecolaminas no plasma foram significativamente mais elevados nos pacientes com cardiomiopatia por estresse, em comparação com aqueles com Infarto do miocárdio: epinefrina (1264 contra 376 pg/mL) e norepinefrina (2284 contra 1100 pg/mL). No entanto, a elevação nos níveis de catecolaminas no sangue não é encontrada uniformemente e existe relato de níveis normais<sup>8</sup>.

Em crianças, a doença foi relatada após procedimento neurocirúrgico<sup>19</sup>, estado de mal epiléptico<sup>7</sup>, após envenenamento por picada de escorpião em um menino de 8 anos de idade<sup>20</sup> e várias outras condições neurológicas. O relato de caso após picada de escorpião corrobora ainda mais a hipótese de disfunção cardíaca induzida por excesso de catecolaminas, considerando a grande liberação de catecolaminas que ocorre no acidente escorpiônico.

Atualmente, a síndrome de takotsubo é classificada, segundo seu local de acometimento ventricular, em: apical, médio-ventricular, basal ou focal. O tipo mais comum é o apical (81,7%), seguido pelo médio-ventricular (14,6%), basal (2,2%) e focal (1,5%)<sup>4</sup>.

As manifestações clínicas apresentam-se na maioria das vezes com quadro clínico sugestivo de síndrome coronariana aguda<sup>21</sup>, com precordialgia típica de leve a moderada intensidade, dispnéia, síncope, choque e/ou alterações em exames laboratoriais para isquemia miocárdica e de imagem<sup>3</sup>.

Complicações agudas da cardiomiopatia de takotsubo podem incluir insuficiência cardíaca, taquiarritmias (incluindo taquicardia ventricular e fibrilação ventricular), bradiarritmias, regurgitação mitral e choque cardiogênico<sup>11,21</sup>.

O diagnóstico é feito com base nos dados clínicos e exames complementares. As principais alterações encontradas são:

- Leve aumento dos valores das enzimas miocárdicas. O aumento dos níveis de CK-total e CK-MB ocorre em aproximadamente metade e um terço dos pacientes, respectivamente<sup>22</sup>. O nível sérico do peptídeo natriurético cerebral (BNP) comumente encontra-se aumentado, correlacionando-se com a elevação da pressão diastólica final do ventrículo esquerdo<sup>22</sup>.

- ECG: Supradesnivelamento do segmento ST na fase aguda nas derivações de V3 a V6. Na fase subaguda observa-se inversão de onda T nas derivações V1 a V6. O supradesnivelamento do segmento ST é a alteração mais frequentemente observada à admissão hospitalar, simulando infarto agudo do miocárdio. Essa alteração foi observada em 71,1% dos casos, com acometimento predominante nas derivações precordiais<sup>22</sup>.

- Exames de imagem: A imagem do ventrículo esquerdo, característica da cardiomiopatia de takotsubo, consiste de hipocinesia de determinada região do ventrículo esquerdo e acinesia ou discinesia de outras regiões do ventrículo esquerdo e pode ser identificada por ecocardiograma, ventriculografia ou ressonância nuclear magnética<sup>23</sup>

- Ecocardiograma: Além da imagem clássica descrita acima, encontra-se aumento de ventrículo esquerdo com diminuição da fração de ejeção do ventrículo esquerdo.

- Cintilografia: Na fase aguda observa-se diminuição basal da perfusão e do metabolismo de ácidos graxos.

- Cateterismo: A ventriculografia esquerda com imagem característica, balão apical (variante típica) e/ou hipocinesia médio-ventricular esquerda, além de artérias coronárias sem obstrução importante<sup>3</sup>.

Os níveis de troponina e alterações do ECG no momento da admissão não são suficientes para diferenciar entre síndrome coronariana aguda e cardiomiopatia de takotsubo, uma vez que mais de 80% dos pacientes apresentava-se com elevação de níveis de troponina e quase 80% apresentavam sinais de isquemia do miocárdio ao ECG. Nesse caso, há necessidade de realizar angiografia coronária para excluir a síndrome coronariana aguda<sup>4</sup>.

Embora a apresentação clínica simule infarto agudo do miocárdio, a cinecoronariografia normalmente não mostra lesões obstrutivas<sup>11</sup> e apenas uma minoria dos pacientes apresenta espasmo coronariano à provocação com acetilcolina.

A síndrome de takotsubo deve ser considerada uma síndrome de insuficiência cardíaca aguda, como refletido pelos marcadores de peptídeo natriurético cerebral e aumento da pressão diastólica final do ventrículo esquerdo<sup>3</sup>.

Diagnósticos diferenciais a serem considerados são: miocardite, sepse, feocromocitoma, hemorragia subaracnóidea, etc.<sup>3</sup>.

Até o momento, não dispomos de tratamento específico ou mesmo de estudos que mostrem o melhor tratamento para a cardiomiopatia de takotsubo. Como na fase aguda da doença os pacientes podem se apresentar em hipotensão arterial ou choque cardiogênico, o suporte hemodinâmico pode ajudar até que ocorra a recuperação espontânea do quadro<sup>24</sup>.

Apesar da gravidade da doença aguda, cardiomiopatia de takotsubo, muitas vezes, é um distúrbio transitório que necessita de terapia de suporte. O tratamento conservador com a resolução do estresse físico ou emocional geralmente resulta em rápida resolução dos sintomas.

Quando estabelecido o diagnóstico de cardiomiopatia de takotsubo, a terapia é baseada na condição clínica geral do paciente. Não há dados suficientes para determinar o tratamento ideal, mas é indicado tratar estes pacientes com medicamentos para disfunção sistólica do ventrículo esquerdo. Estes incluem os inibidores da enzima de conversão da angiotensina, beta bloqueadores e diuréticos para a sobrecarga de volume<sup>21</sup>. O ácido acetil salicílico é também utilizado na presença de aterosclerose coronária<sup>21,25</sup>.

A duração da terapia não é bem estabelecida. Normalmente tratam-se os pacientes com o tratamento padrão para insuficiência cardíaca, até que haja recuperação da função sistólica, o que ocorrerá cerca de uma a quatro semanas do quadro. Todavia, como a doença pode reaparecer, muitas vezes continua-se o bloqueio beta adrenérgico com bloqueadores alfa e beta combinados ou apenas com beta bloqueadores por tempo indeterminado se não há contraindicações.

Estudo de Templin et al.<sup>4</sup>, mostrou que o tratamento baseado no uso de inibidores da enzima conversora de angiotensina ou bloqueadores de angiotensina foi associado a maior sobrevivência, em contraste com o uso de beta bloqueadores, sugerindo que os betabloqueadores não são eficazes na prevenção da cardiomiopatia de takotsubo<sup>4</sup>.

A taxa de mortalidade hospitalar varia de 0 a 8%<sup>11,21,16</sup>. Em um estudo com 100 pacientes<sup>26</sup>, 31 continuaram a apresentar episódios de dor torácica

e 10 tiveram recorrência de síndrome do tipo apical<sup>26</sup>. Outro estudo estima a taxa de recorrência de apenas 3,5%<sup>7</sup>.

O caso apresentado tem a particularidade pela forma como foi feito o diagnóstico, alteração do eletrocardiograma detectada pela monitorização cardíaca durante a internação em UTIP. Considerando que muitos pacientes internados em unidades de terapia intensiva utilizam catecolaminas em doses altas e, tem potencialmente risco para alterações da síndrome de takotsubo, devem ser rigorosamente monitorados. Além disso, o caso confirma o papel das catecolaminas na indução da cardiomiopatia de takotsubo pois foi possível verificar a causa-efeito da norepinefrina com a cardiomiopatia de takotsubo, desde que o diagnóstico foi feito durante o uso de norepinefrina e a retirada da norepinefrina levou ao desaparecimento das alterações típicas da patologia.

#### Bibliografia

- 1- Satoh H, et al. Takotsubo-type cardiomyopathy due to multivessel spasm. Clinical aspect of myocardial injury: from ischemia to heart failure. Tokyo: Kagakuhyouronsya Co.; 1990:56-64.
- 2- Maron BJ ,et al.Contemporary Definitions and Classification of the Cardiomyopathies. Circulation.2006;113:1807-1816.
- 3- Cardoso RF, et al. Síndrome de Tako-Tsubo: Relato de caso e revisão da literatura. Revista da SOCERJ - Mar/Abr 2005 Vol 18 No 2.
- 4- Templin C, et al. Clinical Features and Outcomes of Takotsubo (Stress) Cardiomyopathy. N Engl J Med 2015;373:929-38.
- 5- Alados Arboledas FJ, et al. Neurogenic stunned myocardium in Pediatrics. A case report. Rev Esp Anesthesiol Reanim. 2015 Oct;62(8):472-476.
- 6- Tsuchihashi K, et al. Transient left ventricular apical ballooning without coronary artery stenosis: a novel heart syndrome mimicking acute myocardial infarction. J Am Coll Cardiol. 2001;38:11-18.
- 7- Srivastava NT, Parent JJ, Hurwitz RA. Recurrent takotsubo cardiomyopathy in a child. Cardiol Young. 2015 Aug 17:1-3.

- 8- Watanabe M, et al . Fontan operation in a paediatric patient with a history of Takotsubo cardiomyopathy. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2014 Aug;19(2):326-8.
- 9- Hernandez LE. Takotsubo cardiomyopathy: how much do we know of this syndrome in children and young adults?. *Cardiol Young*. 2014 Aug;24(4):580-92.
- 10- Wittstein IS, et al. Neurohumoral features of myocardial stunning due to sudden emotional stress. *N Engl J Med* 2005; 352:539.
- 11- Tsuchihashi K, et al. Transient left ventricular apical ballooning without coronary artery stenosis: a novel heart syndrome mimicking acute myocardial infarction. *Angina Pectoris-Myocardial Infarction Investigations in Japan*. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38:11.
- 12- Abe Y, et al. Assessment of clinical features in transient left ventricular apical ballooning. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41:737.
- 13- Watanabe H, et al. Impact of earthquakes on Takotsubo cardiomyopathy. *JAMA* 2005; 294:305.
- 14- Gianni M, et al. Apical ballooning syndrome or takotsubo cardiomyopathy: a systematic review. *Eur Heart J* 2006; 27:1523.
- 15- Nef HM, et al. Tako-Tsubo cardiomyopathy: intraindividual structural analysis in the acute phase and after functional recovery. *Eur Heart J* 2007; 28:2456.
- 16- Sharkey SW, et al. Natural history and expansive clinical profile of stress (tako-tsubo) cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55:333.
- 17- Wittstein IS, et al. Neurohumoral features of myocardial stunning due to sudden emotional stress. *N Engl J Med* 2005; 352:539.
- 18- Madhavan M, et al. Stress hormone and circulating biomarker profile of apical ballooning syndrome (Takotsubo cardiomyopathy): insights into the clinical significance of B-type natriuretic peptide and troponin levels. *Heart* 2009; 95:1436.
- 19- Alados AFJ, Millán ML, Millán BMP. Neurogenic stunned myocardium in Pediatrics. A case report. *Rev Esp Anesthesiol Reanim*. 2015 Oct;62(8):472-476.

- 20- Miranda CH, et al. The first description of cardiac magnetic resonance findings in a severe scorpion envenomation: Is it a stress-induced (Takotsubo) cardiomyopathy like?. *Am J Emerg Med.* 2015 Jun;33(6):862.
- 21- Kurisu S, et al. Tako-Tsubo-like ventricular dysfunction with ST-segment elevation: a novel cardiac syndrome mimicking acute myocardial infarction. *Am Heart J.* 2002;143:448-55.
- 21- Bybee KA, et al. Systematic review: transient left ventricular apical ballooning: a syndrome that mimics ST-segment elevation myocardial infarction. *Ann Intern Med* 2004; 141:858.
- 22 - Pilgrim TM, Wyss TR. Takotsubo cardiomyopathy or transient left ventricular apical ballooning syndrome: A systematic review. *Int J Cardiol.* 2008;124:283-92.
- 23 - Deetjen AG, et al. Value of gadolinium-enhanced magnetic resonance imaging in patients with Tako-Tsubo-like left ventricular dysfunction. *J Cardiovasc Mag Res.* 2006;8:367-72.
- 24 - Lyon AR, et al. Stress (Takotsubo) cardiomyopathy – a novel pathophysiological hypothesis to explain catecholamine-induced acute myocardial stunning. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med.* 2008;5:22-9.
- 25- Prasad A, Lerman A, Rihal CS. Apical ballooning syndrome (Tako-Tsubo or stress cardiomyopathy): a mimic of acute myocardial infarction. *Am Heart J* 2008; 155:408.
- 26- Elesber AA, et al. Four-year recurrence rate and prognosis of the apical ballooning syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50:448.



