

Cardiomiopatia de Takotsubo da patogênese ao diagnóstico: estado da arte

Takotsubo cardiomyopathy from pathogenesis to diagnosis: state-of-art

Josué da Silva Brito¹, Marcela Silveira Castro¹, Pâmela da Silva Zambianco¹, Michelly Rodrigues Cavalcante¹, Victória Araújo Silva¹, Nicolli Bellotti de Souza², Lucélia Rita Gaudino Caputo³

Brito JS, Castro MS, Zambianco PS, Cavalcante MR, Silva VA, Souza N, Caputo LRG. Cardiomiopatia de Takotsubo da patogênese ao diagnóstico: estado da arte / *Takotsubo cardiomyopathy from pathogenesis to diagnosis: state-of-art*. Rev Med (São Paulo). 2020 set.-out.;99(5):491-502.

RESUMO: A cardiomiopatia de Takotsubo (CMT) apresenta-se, normalmente, por hipocinesia, discinesia ou acinesia transitória do ápice do ventrículo esquerdo, com duração de até quatro semanas, desencadeada por estresse físico ou emocional. Com maior incidência entre mulheres pós-menopausa, consiste em uma síndrome clínica confundida com infarto agudo do miocárdio (IAM), devido aos achados clínicos e laboratoriais em comum. A cada 100 diagnósticos feitos de síndrome coronariana aguda, cerca de 2 tratam-se da CMT. Apesar de ter sido descrita em 1990 e exigir terapêutica distinta, ainda não há consenso internacional no que se refere aos critérios diagnósticos. Este artigo busca revisar as publicações dos últimos 30 anos sobre o tema em relação a epidemiologia, patogênese, manifestações clínicas, achados laboratoriais, critérios e métodos diagnósticos, enumerando medidas que permitam diferenciar IAM de CMT na prática clínica.

Descritores: Cardiomiopatia de Takotsubo; Disfunção ventricular; Disfunção ventricular esquerda; Infarto agudo do miocárdio.

ABSTRACT: Takotsubo cardiomyopathy (TCM) is a condition typically characterized by hypokinesia, dyskinesia or transient akinesia of the left ventricle apex. It lasts up to four weeks and is triggered by physical or emotional stress. With higher incidence among postmenopausal women, it consists of a clinical syndrome mistaken for acute myocardial infarction (AMI), due to the common clinical and laboratory findings. Approximately 2 of every 100 acute coronary syndrome diagnoses are in fact TCM. Although it was described in 1990 and requires different therapy, international consensus on diagnostic criteria is still lacking. This article seeks to review the publications of the last 30 years on the topic concerning epidemiology, pathogenesis, clinical manifestations, laboratory findings, diagnostic methods and criteria, in order to list measures that enable differentiating AMI from TCM in clinical practice.

Keywords: Takotsubo cardiomyopathy; Ventricular dysfunction; Ventricular dysfunction, left; Acute myocardial infarction.

Trabalho apresentado na I Jornada de Cardiologia e Cirurgia Pediatria, realizada no Centro Universitário Atenas, 22-23 de maio de 2018.

- 1- Internos de Medicina do Centro Universitário Atenas (UniAtenas), Paracatu, MG, Brasil. ORCID: Brito JS - <https://orcid.org/0000-0003-2142-3689>; Castro MS - <https://orcid.org/0000-0003-2160-5925>; Zambianco OS - <https://orcid.org/0000-0003-0509-3878>; Cavalcante MR - <https://orcid.org/0000-0003-2490-1914>; Silva VA - <https://orcid.org/0000-0003-4463-7620>. E-mails: josuedasilvabrito1998@gmail.com, marcelas.castro@hotmail.com, pamelazambianco@hotmail.com, Michellyr.c@hotmail.com, victoria.ramalho@hotmail.com.
- 2- PhD em Ciências. Orientadora Científica do Setor de Iniciação Científica e Pesquisa, Centro Universitário Atenas (UniAtenas), Paracatu, MG, Brasil. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8440-1482>. E-mail: nicolli.atenas@hotmail.com
- 3- Médica Patologista, Mestre em Ciências Morfofuncionais. Departamento de Clínica Médica, Faculdade Atenas, Passos, MG, Brasil. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7350-8521>. E-mail: luccaputo@gmail.com

Endereço para correspondência: Josué da Silva Brito. Rua das Mansões, 210, B. Esplanada, Paracatu, MG, Brasil. CEP: 38.608-230. E-mail: josuedasilvabrito1998@gmail.com.

INTRODUÇÃO

A cardiomiopatia (ou síndrome) de Takotsubo (CMT), igualmente referida na literatura como cardiomiopatia induzida por estresse, síndrome do abaulamento (balonismo) apical ou síndrome do coração partido, é uma forma reversível e aguda de insuficiência cardíaca, com redução da fração de ejeção — com duração média de até quatro semanas —, associada ao estresse emocional ou físico¹⁻⁶. Foi descrita inicialmente por Sato et al.¹, em 1990, possuindo como características principais a elevação anterolateral do segmento ST e discinesia anteroapical transitória com hipercinesia basal compensatória.

A CMT mimetiza a dor torácica e outros sintomas e sinais da síndrome coronariana aguda (SCA), especialmente do infarto agudo do miocárdio (IAM), além de apresentar aspectos eletrocardiográficos em comum, razão pela qual cerca de 1,7% a 2,2% dos diagnósticos iniciais de SCA tratam-se na verdade de CMT. Por essa razão, trata-se de uma doença de grande importância e que deve sempre ser considerada como um diagnóstico diferencial da dor torácica aguda^{4,7-9}.

A nomenclatura da cardiomiopatia se deve a semelhança observada pelos descritores da doença entre a armadilha japonesa (Tsubo) para captura de polvos (Tako) e o aspecto adquirido, no ventriculograma, pelo ventrículo acometido no final da sístole^{4,9,10}.

Este artigo busca abordar a epidemiologia, aspectos fisiopatológicos, manifestações clínicas e achados laboratoriais na cardiomiopatia de Takotsubo a partir de estudos originais, revisões e relatos produzidos nos últimos 30 anos sobre o assunto, reunindo dados que facilitem a diferenciação entre a SCA e CMT pelo médico clínico.

MÉTODO

Realizou-se pesquisa nas bases PubMed/Medline, Scopus, Google Scholar, SciELO, Lilacs e bibliotecas de teses e dissertações institucionais utilizando-se os termos “cardiomiopatia de Takotsubo”, “síndrome de Takotsubo”, “balonismo apical”, “cardiomiopatia por estresse”. Incluíram-se estudos originais, revisionais e relatos de caso, em inglês, espanhol e português, publicados entre 1990 e 2020, resultando em 115 artigos.

EPIDEMIOLOGIA

Não há consenso quanto a incidência anual da

cardiomiopatia de Takotsubo, seja pela dificuldade de se realizar levantamentos, seja pelo não reconhecimento da síndrome pelos serviços de saúde. A síndrome possui incidência anual estimada entre 0,00006% a 0,05%. Cerca de 90% dos quadros ocorrem em mulheres pós-menopausa, com idade entre 62 a 76 anos, com incidência em brancos, afro-americanos e hispânicos de 67,4%, 4,4% e 4,3%, respectivamente^{5,11-21}.

Nos Estados Unidos, a CMT tem apresentando crescimento na incidência. De 2007 para 2012, a incidência passou de 52 casos/1.000.000 para 178 casos/1.000.000 de habitantes ($P < 0,001$), porém a mortalidade intra-hospitalar de 1,1% manteve-se inalterada durante o período²².

O Registro Internacional de Takotsubo investigou 1750 pacientes, observando que 89,8% eram mulheres, com idade média de $66,8 \pm 13,0$ anos, sendo 79,1% de mulheres com mais de 50 anos de idade²³.

Deshmukh et al.¹⁵ analisaram a Amostra Nacional de Internação, o mais amplo banco de dados hospitalares dos Estados Unidos, do ano de 2008, encontrando 6837 registros de pacientes com CMT, permitindo estimar prevalência no sexo masculino como de 0,6/100.000 habitantes e de 5,0/100.000 habitantes no sexo feminino. O sexo feminino apresentou *odds ratio* (OR) de 8,8 (IC95%: 7,3-10,5) para a doença, existindo 4,8 (IC95%: 4,2-5,6) vezes mais chances de mulheres com mais de 55 anos desenvolverem CMT do que as com idade inferior. Fatores de risco para outras patologias cardiovasculares, como dislipidemia, estresse, ansiedade, tabagismo e alcoolismo, foram fatores de risco significativos também para CMT.

Apesar de ser primariamente associada a fatores estressantes emocionais ou físicos, esses nem sempre são claros à investigação médica. Apenas 44% a 75% das investigações obtêm dados sobre algum fator estressor anterior à discinesia^{5,11,14}.

O Quadro 1 sintetiza os fatores estressores físicos e emocionais relacionados à CMT.

Os fatores de risco cardiovascular convencionais não devem ser descartados para pacientes com CMT. Em estudo de Cesario et al.¹⁰, evidenciou-se que todos os pacientes incluídos apresentavam ao menos um fator de risco cardiovascular. A hipertensão arterial, fator de risco mais comum, estava presente em 70% dos pacientes. A dislipidemia, segundo fator mais relatado, foi encontrada em 60% dos casos. Houvera relatos também de obesidade, diabetes mellitus tipo 2 e tabagismo.

Somam-se como fatores de risco a presença de transtornos mentais — depressão, transtornos do humor e ansiedade —, *status epilepticus*, história familiar de doenças cardiovasculares e redução do estrogênio^{41,42}.

Quadro 1 – Fatores estressores relacionados à cardiomiopatia de Takotsubo^{6,10,11,24-43}

Fator estressor físico	Fator estressor emocional
Procedimento cardíaco invasivo	Morte inesperada de parente ou amigo próximo
Esforço físico extenuante	Abuso doméstico
Crise asmática	Confronto
Pneumotórax	Diagnóstico médico terminal
Fibrilação ventricular	Festa surpresa
Exacerbação de transtorno sistêmico	Atuação em público
Exposição ao frio	Fracasso profissional
Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica exacerbada	Acidente automobilístico
Cirurgia Abdominal	Violência urbana
Sepse	Julgamentos
Hemorragia digestiva	Medo de procedimento
Pneumonia	Reunião inesperada
Drogas (como quimioterápicos, cocaína e pseudoefedrina)	Estresse emocional contínuo
Doença hepática crônica	Afogamento
Acidente vascular encefálico	Perdas em apostas
Neoplasias	Transtorno de ansiedade
Iatrogenia (doses elevadas de catecolaminas)	Transtornos do humor
Aneurisma de aorta abdominal roto	Disputa por guarda de filhos
Cardioversão eletiva de corrente contínua	<i>Status epilepticus</i>
Feocromocitoma	Fobias
	Abstinência

PATOGÊNESE

Dissonante ao avanço do conhecimento sobre diversas doenças cardiovasculares, a patogênese exata da CMT continua desconhecida, contudo, sugere-se a interação de diversos mecanismos, como espasmos coronarianos, disfunção microvascular, oclusão transitória coronariana, deficiência de estrógeno e alterações simpáticas^{5,44-46}.

Espasmo das artérias coronárias e disfunção microvascular

São frequentes os relatos de espasmos coronarianos transitórios e redução do fluxo sanguíneo na CMT. Estima-se que o espasmo ocorra em 21% a 54% dos pacientes, por isso, foi uma das primeiras hipóteses levantadas para a fisiopatologia^{1-3,44-50}.

Essa hipótese foi alvo de várias investigações. Patel et al.⁵⁰ submeteram 10 pacientes a teste de vasomotricidade, observando vasoconstricção da artéria coronária epicárdica em 60% dos casos e disfunção microvascular em 90% dos pacientes, em geral, nas artérias epicárdicas. Outro estudo com 47 pacientes, 46 do sexo feminino e 1 do sexo masculino, com idade de 67 ± 12 anos, relatou vasoconstricção coronariana anormal em 85% dos pacientes. A disfunção microvascular estava presente em 83% dos pacientes⁵¹. Já Loffi et al.⁵² avaliaram 27 pacientes com CMT, 27 com angina microvascular e 27 pacientes em um grupo controle (GC), realizando medição do fluxo das artérias descendente anterior (DA), coronária direita (CD) e circunflexa esquerda (Cx) utilizando a contagem de quadros do *Thrombolysis In Myocardial Infarction* (TIMI)

frame count (TFC). A CMT na DA apresentou TFC de 22 ± 8 vs GC 15 ± 4 ($p = 0,001$). Na avaliação da CD, CMT apresentou TFC de 12 ± 4 vs GC 10 ± 3 ($p = 0,025$) e na avaliação da Cx, CMT possuiu TFC de 14 ± 4 vs GC 11 ± 3 ($p = 0,006$).

Uma limitação, entretanto, trata-se da impossibilidade de se dizer, por esses estudos, se as anormalidades da vasomotricidade são anteriores à cardiomiopatia ou são decorrentes da condição clínica, o que dificulta o esclarecimento da patogênese de CMT⁵³.

Há também estudos que não apontam qualquer disfunção microvascular. Em análise de 17 pacientes com idade entre 54 a 91 anos, Abe et al.⁵⁴ não encontraram achados significativos de anormalidade na microcirculação coronariana ou redução de fluxo. Em uma avaliação com 59 pacientes do sexo feminino, com idade de 32 a 90 anos, também não foi encontrada alteração significativa de fluxo de artérias coronárias epicárdicas ou alteração da microcirculação⁵⁵.

Além dos espasmos coronarianos, a dissecação espontânea das artérias coronárias é vista como provável gênese de um processo isquêmico que resulta no atordoamento cardíaco e na CMT^{6,44,56,57}.

Oclusão transitória de coronária por placa ateromatosa

Inicialmente proposta como mecanismo associado à disfunção cardíaca, a ruptura de placa ateromatosa foi excluída por estudos retrospectivos como possível patogenia da CMT, visto que as alterações não se limitam ao território específico de nenhuma artéria coronária. Diferentemente do que ocorre no infarto agudo do miocárdio, as obstruções,

geralmente, são inferiores a 50%⁴⁸. As alterações de placas presentes na CMT também são encontradas em angina estável e até mesmo em pacientes assintomáticos⁵⁸.

Deficiência de estrogênio

Vários efeitos vasculares são concatenados ao estrogênio: a capacidade de modulação do tônus vascular, suprarregulação da enzima endotelial sintetase de óxido nítrico e inibição da apoptose endotelial⁵⁹. A deficiência de estrogênio, por isso, associa-se a maior propensão a espasmos microvasculares, juntamente a disfunção endotelial e aumento de estímulos simpáticos, o que explica maior incidência da CMT em mulheres pós-menopausa^{5,12,44,46}.

Um estudo com cobaias fêmeas *Sprague-Dawley* ovariectomizadas demonstrou que, na ausência de estrogênio, a CMT se manifestou com disfunção cardíaca mais grave e maior concentração de troponina⁶⁰.

A possível influência do estrogênio levou a investigação de polimorfismo de receptores de estrogênio (ESR) 1 e 2. Investigações com pacientes saudáveis, com IAM e outros com CMT mostrou relação de risco entre alelo T no locus rs2234693 do ESR1 e no locus rs1271572 do ESR2 com a CMT^{61,62}.

Há, entretanto, controvérsia sobre a suplementação de estrogênio como profilaxia a CMT e nenhuma recomendação consensual. Em estudos com animais, obteve-se, quando houve tratamento em conjunto com alfa e betabloqueadores, redução dos estímulos simpáticos induzidos por estresse e aumento de substâncias cardioprotetoras^{5,12,44-46}.

Ativação simpática e aumento de catecolaminas

O estresse físico e/ou psicológico desencadeia uma resposta ativadora cerebral, aumentando a liberação de cortisol e catecolaminas. Diferentes estímulos processados pelo hipotálamo, giro do cíngulo e amígdala estimulam a produção e secreção de norepinefrina pelo locus *coeruleus* e a produção de epinefrina^{40,41,56}. Elevações de 7 a 34 vezes de epinefrina já foram encontradas em pacientes com CMT, embora não haja consenso quanto aos mecanismos que conectam a elevação de epinefrina à disfunção cardíaca^{40,41,48,56}.

Propõe-se que a descarga de catecolaminas, liberada em episódios de estresse, atua diretamente sobre o miocárdio através da inervação simpática, gerando sobrecarga de cálcio nos cardiomiócitos, produzindo a lesão típica de necrose de banda de contração, caracterizada por sarcômeros hipercontraídos, bandas transversais eosinofílicas densas, com resposta inflamatória mononuclear intersticial^{19,40,57,63-67}. As catecolaminas também estimulam a liberação de fatores de crescimento do endotélio vascular (VEGF) e fator de crescimento epidérmico (EGF) e de

interleucinas, porém não se estabeleceu ainda o papel da reação inflamatória na apresentação aguda da CMT⁶⁶.

A hipótese da participação das catecolaminas na patogênese da CMT está em consonância com a disfunção regional. Maior concentração de receptores adrenérgicos beta 2 na região do ápice ventricular esquerdo. A ação das catecolaminas neles, que apresentam ação ionotrópica e cronotrópica, é tal que gera mudança da proteína G estimulatória (Gs) para G inibitória (Gi), protegendo o miocárdio de maiores danos, contudo, gerando uma resposta inotrópica negativa em ápice⁶⁶.

Pelliccia et al.⁴⁰ propõem uma síntese das evidências, sugerindo a possibilidade de um processo fisiopatológico no qual se verifica alta concentração de catecolaminas e espasmo coronariano na fase aguda da síndrome, causando um aumento do gasto juntamente à redução do aporte sanguíneo. Em outros termos, um desequilíbrio entre a oferta e a demanda, gerando um atordoamento miocárdico e alterações no metabolismo de glicose e ácidos graxos. Nenhum dos mecanismos sugeridos até o momento, entretanto, explicou de forma satisfatória a fisiopatologia da CMT⁶⁸.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Assim como na SCA, a manifestação mais frequente da CMT é a dor torácica, a qual ocorre em 75 a 80% dos casos. Essa dor possui intensidade leve a moderada, manifestando-se em repouso, podendo ser acompanhada de dispneia (20–46,9%), síncope (7,7%), palpitações, hipotensão, náuseas, vômitos, arritmias, síndrome febril e bradicardia importante. Manifestações iniciais incomuns (20%) incluem insuficiência cardíaca e choque cardiogênico^{11,16,22,34,66,69-73}.

A apresentação inicial é facilmente confundida com SCA e nem sempre é possível se estabelecer o evento estressor inicial, tornando ainda mais complexa a diferenciação^{16,57}. Cabe ressaltar, porém, que IAM e CMT podem coexistir em alguns pacientes. Foi sugerida a possibilidade de ser o IAM um fator desencadeante, visto que a condição pode proporcionar elevação de catecolaminas⁷⁴⁻⁷⁷. Questiona-se também se não seria a CMT uma SCA, devido às diferenças na apresentação clínica e na possível fisiopatologia com outras cardiopatias. A CMT compartilha com a SCA a isquemia miocárdica, elevação de troponina, anormalidades ventriculares e alterações eletrocardiográficas⁷⁸.

ELETROCARDIOGRAMA

Os achados eletrocardiográficos são variáveis, dependendo do tempo de progressão da cardiomiopatia. Mais comumente, encontra-se elevação do segmento ST (principalmente nas derivações precordiais), onda T negativa, ondas Q ou progressão anormal das ondas

R; alterações também comuns ao IAM, e também prolongamento do intervalo QT corrigido (QTc)^{54,55,79,80}. Inicialmente é observado supradesnivelamento de ST (inferior ao observado em IAM). Posteriormente, o quadro cursa com inversão da onda T, tendo o primeiro pico de negativação em três dias após o início dos sintomas. Entre o segundo e o sexto dia, há resolução transitória da onda T negativa e fim do supradesnivelamento de ST. Após, surgem ondas T negativas mais profundas, com maior

prolongamento do intervalo QTc, podendo persistir por dois a quatro meses^{5,6,11,12,81,82}.

Alguns critérios eletrocardiográficos foram propostos para diferenciação entre IAM e CMT (Quadro 2), sendo a ausência de mudanças recíprocas em derivações inferiores o critério de maior sensibilidade e a presença conjunta de supradesnivelamento de ST em aVR e nas derivações inferiores e anterossetais o critério de maior especificidade.

Quadro 2 - Síntese dos principais achados eletrocardiográficos na diferenciação de CMT de outras síndromes⁸³⁻⁸⁸

Critério Eletrocardiográficos	Sensibilidade	Especificidade
Ausência de mudanças recíprocas em derivações inferiores	100%	69%
Supra de ST em aVR na ausência de supra de ST em V1	96%	96%
Onda T positiva em aVR na ausência de onda T negativa em V1	95%	94%
Ausência de Q anormal	83%	69%
Elevação de ST V4-6/ elevação de ST V1-3 ≥ 1	80%	77%
Supra de ST ≥ 1 mm em V3 a V5 na ausência de Supra de ST ≥ 1 mm em V1	74,2%	80,6%
Supra de ST ≥ 1 mm em V3 na ausência de Supra de ST ≥ 1 mm em V1	67,7%	80,7%
Supra de ST ≥ 1 mm em DII	62,5%	92,6%
Supra de ST em aVR juntamente a Supra de ST nas derivações inferiores e anterossetais	12%	100%

MARCADORES DA CMT

Não há consenso quanto aos marcadores exclusivos da CMT ou os seus valores diagnósticos. Há sim marcadores comuns à CMT e ao IAM⁸⁸.

Apesar de seu papel na fisiopatologia, a elevação de catecolaminas, ao contrário do esperado, nem sempre está presente⁸⁷. Mandhavan et al.⁸⁹ avaliaram os níveis de normetanefrina e metanefrina em 10 pacientes com IAM e 19 com CMT, não observando diferenças significativas (respectivamente, 0,64 nmol/l — IC95%: 0,43-0,97 — *vs* 0,53 nmol/l — IC95%: 0,32-0,70 —, $p = 0,44$, e 0,10 nmol/l — IC95%: 0,10-0,22 — *vs* 0,16 — IC95%: 0,10-0,38 —, $p = 0,29$) entre os dois grupos, além de ter encontrado níveis urinários normais de metanefrina no exame de urina 24 horas na CMT. Na avaliação de Christensen et al.⁹⁰ de 32 pacientes com CMT e 20 controles, também não se observaram diferenças significativas de norepinefrina plasmática. Por outro lado, Wittstein et al.⁹¹ encontraram níveis de norepinefrina plasmáticos de 2284 pg/mL (1709–2910) *vs* 1110 (914–1320) pg/mL ($p < 0,005$) na avaliação de 19 pacientes, sendo 13 com CMT e 7 com IAM Killip III. Os valores de catecolaminas encontrados foram de 2 a 3 vezes superiores na CMT em comparação com o IAM.

Em conjunto, os estudos sugerem cautela na determinação das catecolaminas como marcadores diagnósticos⁹⁰ e há pouca aplicação prática.

Envolvido no estresse, o cortisol também é avaliado como um biomarcador da CMT⁸⁷. Mandhavan et al.⁸⁹ também avaliaram o papel do cortisol, sendo observada elevação plasmática noturna em até 50% dos doentes na

fase inicial, entretanto, 23% do grupo controle também apresentou níveis elevados e todos os pacientes com CMT tiveram níveis urinários normais.

Na CMT, estão presentes marcadores de lesão miocárdica, como troponina, desidrogenase láctica (DHL), mioglobina, creatina fosfoquinase MB (CK-MB), mas em menor nível de alteração do que em casos de IAM. A troponina, por exemplo, apresenta-se em níveis até 7 vezes menores do que os observados em IAM; elevando-se em aproximadamente 90% dos pacientes^{87,89}. A maioria dos pacientes, portanto, terá uma elevação modesta de troponina⁹².

Em revisão de 114 casos, quantificou-se valores mínimos, máximos e médios de troponina I e T, CK e CK-MB (Quadro 3), mensurados através de diferentes kits. Os autores concluíram que são improváveis níveis de troponina T superiores a 6 ng/mL ou troponina I superiores a 15 ng/mL na CMT e, portanto, esses podem ser considerados pontos de corte. Houve também correlação moderada entre nível de troponina T e fração de ejeção inicial ($R^2 = 0,6$)⁹³.

Quadro 3 - Valores esperados de biomarcadores presentes na CMT⁶⁷

Biomarcador	Valor mínimo	Valor máximo	Média
Troponina I (ng/mL)	3	13	6,5
Troponina T (ng/mL)	3	7	3,6
CK (U/L)	20	3395	556,1
CK-MB (U/L)	2	111	32,9

Já considerados como marcadores para IAM, o fragmento N-terminal do pró-peptídeo natriurético cerebral tipo B (NT-proBNP) e o peptídeo natriurético tipo-B (BNP) são tratados como marcadores promissores da CMT. Eles são liberados no momento de hipercontratibilidade cardíaca basal, com elevação proporcional a ativação simpática e nível de disfunção cardíaca. A elevação se dá nas primeiras 12 horas de sintomas, com pico em 24 horas, com valores médios de BNP de 617 pg/mL e de NT-proBNP de 4382 pg/mL^{82,89,94}.

Os microRNAs (miR) têm sido investigados como potenciais marcadores para doenças cardiovasculares, visto que a expressão é específica para cada tecido e pode refletir estados patológicos⁹⁵. Pacientes com CMT apresentam suprarregulação significativa de miR-16, miR-26a, miR-1 e miR133a em comparação com pacientes saudáveis e que já tiveram IAM. Quando se busca os 4 miR, o marcador resultante apresenta a sensibilidade de 96,77% e especificidade de 70,37% na diferenciação entre CMT e IAM⁹⁶.

Relações para diferenciação entre IAM e CMT

Devido à dificuldade de interpretação dos níveis enzimáticos, são propostas relações para auxiliar na diferenciação entre CMT e IAM⁹⁷. Essas relações, juntamente a sensibilidade e especificidade estão presentes no Quadro 4.

Quadro 4 - Relações de biomarcadores propostas para diferenciação entre IAM e CMT⁹⁷⁻¹⁰⁰

Relação	Sensibilidade	Especificidade
BNP/TnT ≥ 1272	52%	95%
BNP/CKMB $\geq 29,9$	50%	95%
NTproBNP /TnT ≥ 2889	91%	95%
NTproBNP /TnT ≥ 5000	83%	95%
TnT de alta sensibilidade / CKMB $\geq 0,015$	85,7%	67,6%
TnT de alta sensibilidade / CKMB $\geq 0,017$	83,3%	78,1%

Unidades: BNP (pg/l); NTproBNP (ng/l); TnT (μ g/l); mioglobina (μ g/l).
Siglas: peptídeo natriurético cerebral (BNT), creatina fosfoquinase MB (CK-MB), fragmento N-terminal do pró-peptídeo natriurético cerebral tipo B (NT-proBNP), Troponina T (TnT).

EXAMES RADIOLÓGICOS

O exame essencial e mais utilizado para o diagnóstico da CMT é o ecocardiograma. Com a evolução das tecnologias médicas, no entanto, a ventriculografia e a ressonância magnética ganharam papel essencial na avaliação⁸⁷.

O ecocardiograma é uma técnica prática, não invasiva, de fácil utilização na urgência, que revela, na fase aguda, balonamento apical, causado por acinesia, discinesia

ou hipercinesia ventricular. Tipicamente, observa-se que as anormalidades se estendem além dos limites de distribuição de uma única artéria. O padrão clássico e mais frequente consiste em hipercinesia basal compensatória e discinesia apical, sendo, por isso, denominado como **tipo apical**. Algumas variantes, todavia, são descritas: **tipo médio-ventricular**, que se caracteriza por hipocinesia na região média do ventrículo, com preservação do ápice; **tipo basal**, também dito Takotsubo invertido, que consiste em hipocinesia de base com preservação de ápice e da região média (relacionado à feocromocitoma e hemorragia subaracnóidea); **tipo focal isolado**, caracterizada por disfunção de segmentos cardíacos; **tipo global (ou Takotsubo biventricular)**, no qual há hipocinesia em todos seguimentos cardíacos, sendo associado a maior risco de complicações e instabilidade hemodinâmica; **tipo médio-ventricular reverso**, descrito como hipercinesia da região médio-ventricular com acinesia ou hipocinesia de ápice e base; envolvimento isolado do ventrículo direito e disfunção apical ventricular^{9,11,56,87,100-106}.

A apresentação típica corresponde, normalmente, a 70-85% dos casos, limitando a 15% os casos em que o ápice ventricular se encontra poupado⁶⁶. Em relação às morfologias de apresentação, Kato et al.¹⁰⁷ relataram 144 casos, dos quais 59% eram do tipo basal, 49% do tipo médio-ventricular e 6,9% do tipo focal, todos com anormalidade de segmento basal-septal. Por sua vez, Templin et al.¹⁰⁸ encontraram frequência de 81,7% do padrão apical, 14,6% do padrão médio-ventricular, 2,2% do padrão basal e 1,5% do padrão focal.

O ecocardiograma pode ainda contribuir para detecção de obstrução do fluxo de saída do ventrículo esquerdo, achado presente em 10% a 25% dos pacientes com CMT. Tanto a técnica 2D convencional quanto a com contraste são utilizadas no diagnóstico, apresentando, respectivamente, sensibilidade de 56% a 72% e de 88% a 96%¹⁰⁸⁻¹¹¹.

A coronariografia e a ventriculografia são métodos invasivos capazes de detectar, respectivamente, lesões coronarianas, quando presentes, e a hipocinesia, discinesia e acinesia ventricular, identificando a balonização e os mesmos padrões de imagem descritos para a ecocardiografia cardíaca¹⁰⁰. Na coronariografia, o achado habitual inclui artérias púrvias, sem obstrução e lesões^{98,101}. Em alguns pacientes, pode-se verificar ruptura de placa ateromatosa e oclusão transitória trombótica⁹⁵. Em 86,5% dos pacientes há redução da fração de ejeção ventricular esquerda, verificável através da ventriculografia, e em 93%, aumento da pressão diastólica final do ventrículo esquerdo¹⁰⁵. A Figura 1 retrata os achados durante a diástole a sístole na ventriculografia.

A angiotomografia é um exame que também pode ser útil na investigação do quadro, podendo ser utilizada diante da suspeita de CMT a fim de se excluir a obstrução coronariana¹¹².

A ressonância magnética permite a avaliação dos padrões anatômicos, das variabilidades de movimento da parede ventricular e quantificação de função e de volume extracelular, além de oferecer informações sobre derrames pericárdico e pleural e sobre a presença de trombos, permitindo diferenciar uma disfunção reversível, a CMT, que se caracteriza por edema e inflamação, de uma irreversível, como o IAM, no qual se encontra necrose e fibrose^{87,95}.

Também pode ser aplicado o estudo cintilográfico utilizando-se ¹²³IMIBG, um marcador radioativo análogo da noradrenalina. O estudo avalia a captação, armazenamento e liberação do marcador, fornecendo informações sobre a atividade nervosa simpática^{95,100}. No paciente com CMT, há hiperatividade simpática, porém com redução da captação do marcador em regiões de acinesia. O exame, contudo, possui aplicação prática limitada⁹⁶.

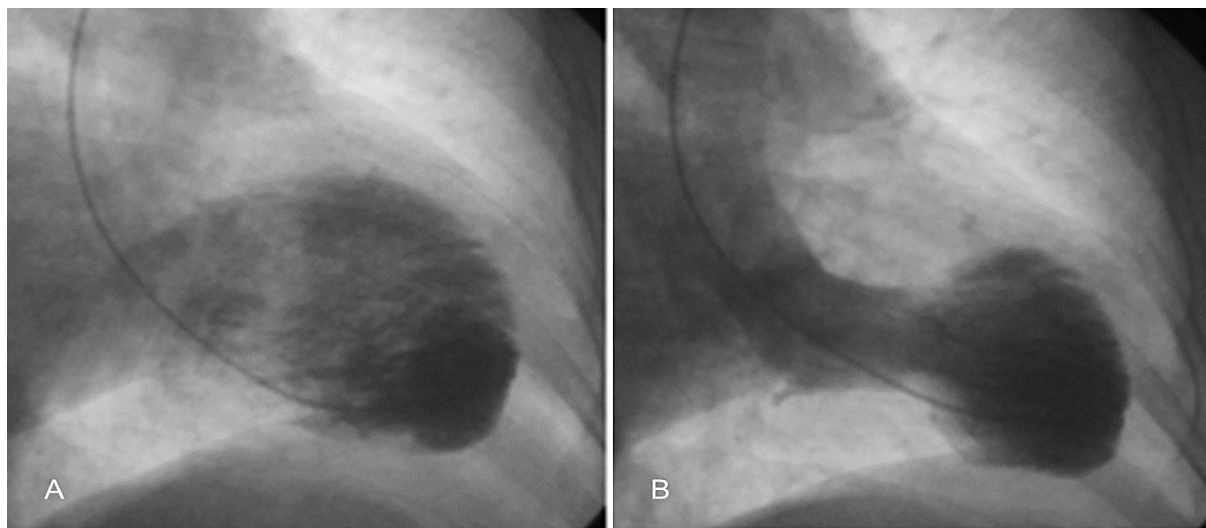


Figura 1 – Ventriculografia da cardiomiopatia de takotsubo em diástole (A) e em sístole (B), demonstrando balonamento apical. Adaptado de Góes et al.¹⁰¹

CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS

Diversos critérios diagnósticos foram propostos para avaliação de CMT, visto a dificuldade de se reconhecer a patologia e diferenciá-la de uma SCA. Os primeiros critérios foram sugeridos em 2003 por pesquisadores japoneses. Desde então, diversas organizações europeias, americanas, japonesas e autores individuais propuseram novas observações sobre o diagnóstico, não havendo ainda, contudo, um consenso sobre o diagnóstico^{112,113}.

Apesar de pouco apreciados, os critérios da Clínica de Mayo (*Mayo Clinic*), propostos inicialmente em 2004 e revisados em 2008, são amplamente disseminados¹¹²⁻¹¹³. Os critérios pressupõem a presença obrigatória de quatro condições para se estabelecer o diagnóstico da CMT: a) hipocinesia, acinesia ou discinesia transitória de segmento médio, envolvendo ou não o segmento apical, excedendo-se além da distribuição vascular epicárdica; b) ausência de doença coronariana obstrutiva ou evidência de ruptura aguda de placa à angiografia; c) anormalidade recente no eletrocardiograma (supradesnivelamento do segmento ST e/ou inversão de onda T) ou elevação modesta de troponina cardíaca; d) ausência de feocromocitoma e miocardite¹¹⁴. Os critérios da *Mayo Clinic*, contudo, apresentam limitações

clínicas e foi proposta uma nova forma de diagnosticar: o escore diagnóstico InterTAK^{112,113}. O escore internacional InterTAK apresenta sete variáveis quantificadas: 25) sexo feminino; 24) gatilho emocional; 13) gatilho físico; 12) ausência de depressão de segmento ST, exceto em aVR; 11) distúrbios psiquiátricos; 9) distúrbios neurológicos; 6) prolongamento do QTC, totalizando 100 pontos. A pontuação ≥ 50 representa sensibilidade de 94,7% para o diagnóstico de CMT. O valor de corte de 40 pontos possui sensibilidade de 89% e especificidade de 91%¹¹⁵. Esse escore leva em consideração a CMT focal e não descarta a possibilidade de feocromocitoma ou IAM na história do paciente, diferentemente dos critérios da *Mayo Clinic*¹¹².

CONCLUSÃO

Apesar de relatada há 30 anos, não existe ainda a descrição exata da fisiopatologia da cardiomiopatia de Takotsubo, não obstante os diferentes achados sugerirem pela interação dos vários mecanismos já propostos, não se estabeleceu critério diagnóstico universalmente aceito, o que contribui para que diversos diagnósticos não sejam feitos. São necessárias maiores investigações em modelos animais como forma de se construir um modelo válido

de patogênese, isto é que compreenda a complexidade do evento. Também é preciso disseminar conhecimentos quanto ao diagnóstico e a própria existência da doença, para

se combater o subdiagnóstico e facilitar o reconhecimento da patologia na emergência.

Conflito de interesse: Nenhum.

Agradecimentos: Ao colega *Gustavo Henrique Belarmino Góes* e seus colaboradores pela gentil cessão das imagens da ventriculografia, ao Setor de Iniciação Científica e Pesquisa do UniAtenas e à professora *Juliana Rezende Borges* que nos deu importantes conselhos para o desenvolvimento do trabalho.

Participação dos autores: *Brito JS* – delimitação do tema, pesquisa, redação, organização e revisão do artigo; *Castro MS* – pesquisa, organização, redação e revisão do artigo; *Zambianco PS* – pesquisa e redação do artigo; *Cavalcante MR* – pesquisa e redação do artigo; *Silva VA* – Pesquisa e redação do artigo; *Souza NB* – delimitação do tema, redação, correção, revisão do artigo e co-orientação; *Caputo LRG* – correção, revisão clínica do artigo e orientação.

REFERÊNCIAS

1. Sato H, Tateishi H, Uchida T. Tako-tsubo-type cardiomyopathy due to multivessel spasm. In: Kodama K, Haze K, Hon M, editors. Clinical aspect of myocardial injury; from ischemia to heart failure. Tokyo: Kagakuhyouronsya; 1990. p.56-64.
2. Dote KK, Sato H, Teteishi H, Uchida T, Isihara M. Myocardial stunning due to multivessel coronary spasm: a review of 5 cases. J Cardiol. 1991;21:203-14.
3. Rojas Jiménez S, Lopera Valle JS. Cardiomiopatia de Takotsubo, el gran imitador del infarto agudo del miocárdio. Rev Ces Med. 2012;26(1):107-20.
4. Lemos AE, Araújo AL, Lemos MT, Belém LS, Vasconcelos-Filho FJ, Barros RB. Síndrome do coração partido (síndrome de Takotsubo). Arq Bras Cardiol. 2008;90(1):e1-e3. doi: <https://doi.org/10.1590/S0066-782X2008000100011>
5. Nóbrega S, Brito D. Miocardiopatia Takotsubo: estado da arte. Rev Port Cardiol. 2012;31(9):589-96. doi: [10.1016/j.repc.2012.02.014](https://doi.org/10.1016/j.repc.2012.02.014)
6. Pérez Pérez FM, Sánchez Salado J. Síndrome de Tako-Tsubo. Discinesia transitória del ventrículo izquierdo. Semergen. 2014;40(2):73-9. doi: <https://doi.org/10.1016/j.semerg.2013.01.014>
7. Sánchez Llanos P, Sánchez Hernández C, García Alonso R, Río Cordovés I. Síndrome de Tako Tsubo. Rev Clín Med Fam. 2010;3(2):127-30.
8. Golabchi A, Sarrafzadegan N. Takotsubo cardiomyopathy or broken heart syndrome: a review article. J Res Med Sci. 2011;16(3):340-5.
9. Cattaccini MC, Rodrigues FP, Oliveira Junior A, Tauil HM, Sprovieri SRS. Síndrome do balonamento apical ou síndrome coronariana aguda? Revisão da literatura e relato de caso. Arq Med Hosp Fac Cienc Med Santa Casa São Paulo. 2014;59(3):152-7. Disponível em: <http://arquivosmedicos.fcmsantacasasp.edu.br/index.php/AMSCSP/article/view/200/210>.
10. Cesário V, Loureiro MJ, Pereira H. Miocardiopatia de takotsubo num serviço de cardiologia. Rev Port Cardiol. 2012;31(9):603-8. doi: <https://doi.org/10.1016/j.repc.2012.01.018>.
11. Bossone E, Savarese G, Ferrara F, Citro R, Mosca S, Musella F, et al. Takotsubo cardiomyopathy overview. Heart Failure Clin. 9(2013) 249-66. doi: <https://doi.org/10.1016/j.hfc.2012.12.015>.
12. Amaral WAEF, Miranda Z, Miranda G, Ferreira VV, Gonçalves RPF, Silva PLN. Disfunção ventricular apical transitória (Síndrome de Takotsubo): uma revisão da literatura. Arq Catarin Med. 2014;43(4):70-6. Disponível em: <https://www.acm.org.br/revista/pdf/artigos/1319.pdf>.
13. Núñez-Gil I, Molina M, Bernado E, Ibañez B, Ruiz-Mateos B, García-Rubira JC, et al. Síndrome de tako-tsubo e insuficiencia cardíaca: seguimiento a largo plazo. Rev Esp Cardio. 2012;65(11):996-1002. doi: <https://doi.org/10.1016/j.recesp.2012.04.016>.
14. Pereira MS, Rensi AMV, Gómez SC, Rivero RED, Portes JO, Scaramussa MR. Estudo clínico-epidemiológico da cardiomiopatia de Takotsubo em um hospital de referência em Fortaleza, Ceará, Brasil. Arch Health Invest. 2017;6(9):403-7. doi: <https://doi.org/10.21270/archi.v6i9.2230>.
15. Deshmukh A, Kumar G, Pant S, Rihal C, Murugiah K, Mehta JL. Prevalence of Takotsubo cardiomyopathy in the United States. Am Heart J. 2012;164(1):66-71.e1. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2012.03.020>.
16. Nunes Gil I, Luances Méndez M, García-R JC. Cardiopatia de estrés o síndrome de Tako-Tsubo: conceptos actuales. Rev Argent Cardiol. 2009;77:218-23. Disponível em: <https://www.redalyc.org/pdf/3053/305326965009.pdf>.
17. Madias JE. Prevalence of Takotsubo syndrome in men and premenopausal women. Int J Cardiol. 2014;157(1):197-8. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2014.09.073>.
18. Dias A, Franco E, Figueredo VM, Hebert K. Can previous oophorectomy worsen the clinical course of Takotsubo cardiomyopathy females? Age and gender-related outcome analysis. Int J Cardiol. 2014;177(3):1134-6. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2014.08.047>.
19. Redfors B, Shao Y, Ali A, Sun B, Omerovic E. Rat models reveal differences in cardiocirculatory profile between Takotsubo syndrome and acute myocardial infarction. J Cardiovasc Med (Hagerstown). 2015;16(9):632-8. doi: <https://doi.org/10.2459/JCM.0000000000000088>.
20. Mansencal N, Dubourg O. What is the risk of Takotsubo in women? Presse Med. 2018;47(9):817-822. doi: <https://doi.org/10.1016/j.lpm.2018.06.014>
21. Lemor A, Ramos-Rodriguez AJ, De La Villa R, Hosseini Dehkordi SH, Vazquez de Lara F, et al. Impact of gender on in-hospital outcomes in patients with Takotsubo syndrome: A nationwide analysis from 2006 to 2014. Clin Cardiol. 2019;42(1):13-8. doi: <https://doi.org/10.1002/clc.23109>.
22. Khara R, Light-McGroary K, Zahr F, Horwitz PA, Girotra S. Trends in hospitalization for takotsubo cardiomyopathy in the United States. Am Heart J. 2016;172:53-63. doi:

- <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2015.10.022>
23. 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: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1406761>.
 24. Sherif K, Sehli S, Jenkins LA. Takotsubo cardiomyopathy after administration of norepinephrine. *Proc (Bayl Univ Med Cent)*. 2016;29(2):166-7. doi: <https://doi.org/10.1080/08998280.2016.11929402>.
 25. Kaballo MA, Yousif A, Abdelrazig AM, Ibrahim AA, Hennessy TG. Takotsubo cardiomyopathy after a dancing session: a case report. *J Med Case Rep*. 2011;5:533. doi: <https://doi.org/10.1186/1752-1947-5-533>.
 26. Bhojraj S, Shet S, Pahlajani D. Postoperative Takotsubo cardiomyopathy. *Ann Card Anaesth*. 2014;17:157-60. doi: <https://doi.org/10.4103/0971-9784.129875>.
 27. Boso AC, Oberger JV, Utsumi GMT, Garcia LA, Oribka R. Cardiomiopatia de Takotsubo após pneumonia: relato de caso. *Rev Soc Bras Clin Med*. 2015;13(1):65-8. Disponível em: <http://www.sbcm.org.br/ojs3/index.php/rsbcm/article/view/120/116>.
 28. Mangione JA, Maior GIS. Cardiomiopatia de Takotsubo como causa de infarto agudo do miocárdio em paciente em uso de antihistamínico associado a pseudo-efedrina. *Rev Bras Cardiol Invas* 2007; 15(1): 73-76. <https://doi.org/10.1590/S2179-83972007000100014>.
 29. Rodrigues ACT, Lira Filho EB, Guimarães LA, Mônaco CG, Cordovil A, Ponchirolli PA. Disfunção ventricular esquerda induzida pelo estresse (Takotsubo invertido) em pós-operatório de cirurgia abdominal. *Rev Bras Ecocardiogr Imagem Cardiovasc*. 2011;24(1):103-6.
 30. Lam AW, Wong KC. Cardiomiopatia de Takotsubo: presentación de un caso clínico. *Rev Medicina*. 2008;14(4):330-33.
 31. Goel S, Sharma A, Garg A, Chandra A, Shetty V. Chemotherapy induced Takotsubo cardiomyopathy. *World J Clin Cases*. 2014;2(10):565-8. doi: <https://doi.org/10.12998/wjcc.v2.i10.565>.
 32. Abdalla M, Abdel Halim M, Bora V, Mamoun NF. Takotsubo cardiomyopathy complicating thoracoabdominal aortic aneurysm repair. *J Clin Anesth*. 2018;44:78-9. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jclinane.2017.11.007>.
 33. Dawson DK. Acute stress-induced (takotsubo) cardiomyopathy. *Heart*. 2018;104(2):96-102. doi: <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2017-311579>.
 34. Tsuchihashi K, Ueshima K, Uchida T, Ohmura N, Kimura K, Owa M, et al. Transient left ventricular apical ballooning without coronary artery stenosis: a novel heart syndrome mimicking acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2001;38:11-8. doi: [https://doi.org/10.1016/s0735-1097\(01\)01316-x](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(01)01316-x).
 35. Akashi YJ, Nakazawa K, Sakakibara M, Miyake F, Koike H, Sasaka K. The clinical features of takotsubo cardiomyopathy. *QJM*. 2003;96:563-73. doi: <https://doi.org/10.1093/qjmed/hcg096>.
 36. Pilgrim TM, Wyss TR. Takotsubo cardiomyopathy or transient left ventricular apical ballooning syndrome: A systematic review. *Int J Cardiol*. 2008;124(3):283-92. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2007.07.002>.
 37. Zaghlool R, Hritani R, O'Donoghue S. Shock begets shock: A case of direct current cardioversion-induced takotsubo cardiomyopathy. *Heart Rhythm Case Rep*. 2019;5(6):310-13. doi: <https://doi.org/10.1016/j.hrcr.2019.02.013>.
 38. Mencer N, Justice LT, Black W, Litton K. A rare case of Takotsubo syndrome and acute coronary syndrome of the right coronary artery. *Case Rep Cardiol*. 2019;2019:9128273. doi: <https://doi.org/10.1155/2019/9128273>.
 39. Afana M, Panchal RJ, Simon RM, Hejab A, Lahiri SW, Khandelwal AK, Hudson MP. Pheochromocytoma-Induced Takotsubo cardiomyopathy. *Tex Heart Inst J*. 2019;46(2):124-7. doi: <https://doi.org/10.14503/THIJ-17-6407>.
 40. Nandal S, Castles A, Asrar UI Haq M, van Gaal W. Takotsubo cardiomyopathy triggered by status epilepticus: case report and literature review. *BMJ Case Rep*. 2019;12(1):pii: e225924. doi: <https://doi.org/10.1136/bcr-2018-225924>.
 41. Khalid N, Ahmad SA, Chhabra L. Pathophysiology of Takotsubo Syndrome. [Updated 2019 Jun 10]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): Stat Pearls Publishing; 2019 [cited 2019 July 14]. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538160/#_NBK538160_pubdet_.
 42. Komamura K, Fukui M, Iwasaku T, Hirotani S, Masuyama T. Takotsubo cardiomyopathy: Pathophysiology, diagnosis and treatment. *World J Cardiol*. 2014;6(7):602-9. doi: <https://doi.org/10.4330/wjc.v6.i7.602>.
 43. Maciel BA, Cidrão AAL, Sousa IBS, Ferreira JAS, Messias Neto VP. Pseudoinfarto agudo do miocárdio devido à síndrome da disfunção ventricular apical transitória (síndrome de Takotsubo). *Rev Bras Ter Intensiva*. 2013;25(1):63-7. <https://doi.org/10.1590/S0103-507X2013000100012>.
 44. Pelliccia F, Kaski JC, Crea FJ, Camici PG. Pathophysiology of Takotsubo syndrome. *Circulation*. 2017;135(24):2426-41. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.116.027121>.
 45. Pelliccia F, Greco C, Vitale C, Rosano G, Gaudio C, Kaski C. Takotsubo syndrome (stress cardiomyopathy): an intriguing clinical condition in search of its identity. *Am J Med*. 2014;127(8):699-704. doi: <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2014.04.004>.
 46. Madias JE. Plausible speculations on the pathophysiology of Takotsubo syndrome. *Int J Cardiol*. 2015;188:19-21. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2015.04.015>.
 47. Jenab Y, Taher M, Shirzad S. Broken heart syndrome: a case report. *J Tehran Heart Cent*. 2012;7(3):136-9. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3524327/>.
 48. Derrick D. The "Broken heart syndrome": understanding Takotsubo cardiomyopathy. *Crit Care Nurse*. 2009;29(1):49-55. <https://doi.org/10.4037/ccn2009451>.
 49. Brennan A, Adams H, Galligan J, Whitbourn R. Coronary vasospasm and concurrent Takotsubo cardiomyopathy. *Br J Cardiol*. 2019;26:38-40. doi: <https://doi.org/10.5837/bjc.2019.011>.
 50. Patel SM, Lerman A, Lennon RJ, Prasad A. Impaired coronary microvascular reactivity in women with apical ballooning syndrome (Takotsubo/stress cardiomyopathy). *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2013;2(2):147-52. doi: <https://doi.org/10.1177/2048872613475891>.
 51. Verna E, Provasoli S, Ghiringhelli S, Morandi F, Salerno-

- Uriarte J. Abnormal coronary vasoreactivity in transient left ventricular apical ballooning (Tako-tsubo) syndrome. *Int J Cardiol.* 2018;250:4-10. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2017.07.032>.
52. Loffi M, Santangelo A, Kozel M, et al. Takotsubo cardiomyopathy: one more angiographic evidence of microvascular dysfunction. *Biomed Res Int.* 2018;2018:5281485. doi: <https://doi.org/10.1155/2018/5281485>.
53. Madias JE. Is coronary vasospasm really the cause of Takotsubo syndrome? *Proc (Bayl Univ Med Cent).* 2014;27(3):288. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4059593/pdf/bumc0027-0288.pdf>.
54. Abe Y, Kondo M, Matsuoka R, Araki M, Dohyama K, Tanio H. Assessment of clinical features in transient left ventricular apical ballooning. *J Am Coll Cardiol.* 2003;41(5):737-42. doi: [https://doi.org/10.1016/s0735-1097\(02\)02925-x](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(02)02925-x).
55. Sharkey SW, Lesser JR, Menon M, Parpart M, Maron MS, Maron BJ. Spectrum and significance of electrocardiographic patterns, troponin levels, and thrombolysis in myocardial infarction frame count in patients with stress (tako-tsubo) cardiomyopathy and comparison to those in patients with ST-elevation anterior wall myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 2008;101(12):1723-8. doi: <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2008.02.062>.
56. Mahajani V, Suratkul V. Broken Heart Syndrome. *J Assoc Physicians India.* 2016;64:60-3.
57. Veillet-Chowdhury M, Hassan SF, Stergiopoulos K. Takotsubo cardiomyopathy: a review. *Acute Cardiac Care.* 2014;16(1):15-22. doi: <https://doi.org/10.3109/17482941.2013.869346>.
58. Alfonso CE. Takotsubo cardiomyopathy and coronary artery disease: a meaningful coincidence? *J Am Heart Assoc.* 2016;5(12):pii: e005131. doi: <https://doi.org/10.1161/JAHA.116.005131>.
59. Gupta S, Goyal P, Idrees S, Aggarwal S, Bajaj D, Mattana J. Association of endocrine conditions with Takotsubo cardiomyopathy: a comprehensive review. *J Am Heart Assoc.* 2018;7(19):e009003. doi: <https://doi.org/10.1161/JAHA.118.009003>.
60. Cao X, Zhou C, Chong J, Fu L, Zhang L, Sun D, et al. Estrogen resisted stress-induced cardiomyopathy through increasing the activity of β_2 AR-Gas signal pathway in female rats. *Int J Cardiol.* 2015;187:377-86. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2015.02.113>.
61. Pizzino G, Bitto A, Crea P, Bijoy K, Vriz O, Carej S, et al. Takotsubo syndrome and estrogen receptor genes: partners in crime? *J Cardiovasc Med (Hagerstown).* 2017;18(4):268-76. doi: <https://doi.org/10.2459/JCM.0000000000000500>.
62. Crea P, Carej A, Bitto M, Cusma-Piccione M, Vriz O, Madaffari A, et al. Study of estrogen receptors polymorphisms in women with Takotsubo cardiomyopathy or myocardial infarction. *Er Heart J.* 2013;34:P5697. dDOI: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehd310.P5697>
63. Redfors B, Shao Y, Ali A, Omerovic E. Current hypotheses regarding the pathophysiology behind the takotsubo syndrome. *Int J Cardiol.* 2014;177(3):771-9. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2014.10.156>
64. Y-Hassan S, Henareh L. Plasma catecholamine levels in patients with takotsubo syndrome: implications for the pathogenesis of the disease. *Int J Cardiol.* 2015;181:35-8. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2014.11.149>.
65. Madias JE. Blood borne catecholamines and Takotsubo syndrome: An unsettled relationship. *Int J Cardiol.* 2015;186:198-9. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2015.03.299>.
66. Dias A, Núñez Gil IJ, Santoro F, Madias JE, Pelliccia F, Brunetti ND, et al. akotsubo syndrome: State-of-the-art review by an expert panel - Part 1. *Cardiovasc Revasc Med.* 2019;20(1):70-9. doi: <https://doi.org/10.1016/j.carrev.2018.11.015>.
67. Ako J, Sudhir K, Farouque HM, Honda Y, Fitzgerald PJ. Transient left ventricular dysfunction under severe stress: brain-heart relationship revisited. *Am J Med.* 2006;119:10-7. doi: <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2005.08.022>.
68. Watanabe M, Masaki I, Akashi YJ. Novel understanding of Takotsubo syndrome. *Int Heart J.* 2018;59(2):250-5 doi: <https://doi.org/10.1536/ihj.17-586>.
69. Javed A, Chitkara K, Mahmood A, Kainat A. Takotsubo cardiomyopathy (Broken heart syndrome). *J Pak Med Assoc.* 2015;65(11):1251-2.
70. Virani SS, Khan NA, Mendoza CE, Ferreira AC, Marchena E. Takotsubo cardiomyopathy, or broken heart syndrome. *Tex Heart Inst J.* 2007;34:76-9.
71. Busnello R. Cardiomiopatia induzida por estresse: diagnóstico diferencial de infarto do miocárdio nas emergências. *Rev Bras Cardiol Invas.* 2009;17(2):274-8. <https://doi.org/10.1590/S2179-83972009000200021>.
72. Córdoba Soriano JG, Martínez Martínez ML, Hidalgo Olivares VM, Llanos Guerrero C. Dolor torácico y ascenso del ST em cara anterior. *Rev Clín Med Fam.* 2011;4(3):259-63. <http://dx.doi.org/10.4321/S1699-695X2011000300015>.
73. Rihl MF, Haas P, Holthausen RS. Cardiomiopatia de Takotsubo: relato de caso. *Rev AMRIGS.* 2015;59(1):30-4.
74. Ribeiro HJM, Ferreira C, Baptista A, Magalhães P, Ferreira A, Ilídio M. Cardiomiopatia de Estresse e Doença Coronária: a coexistência das duas entidades clínicas pode ser possível. *Rev Bras Cardiol Invasiva.* 2011;19(4):448-51. <https://doi.org/10.1590/S2179-83972011000400018>.
75. Redfors B, Råmunddal T, Shao Y, Omerovic E. Takotsubo triggered by acute myocardial infarction: a common but overlooked syndrome? *J Geriatr Cardiol.* 2014;11(2):171-3. doi: <https://doi.org/10.3969/j.issn.1671-5411.2014.02.001>.
76. Hurtado Rendón IS, Alcivar D, Rodriguez-Escudero JP, Silver K. Acute myocardial infarction and stress cardiomyopathy are not mutually exclusive. *Am J Med.* 2018;131(2):202-5. doi: <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2017.07.039>.
77. Ezad S, McGee M, Boyle AJ. Síndrome de Takotsubo associada à elevação de ST infarto do miocárdio. *Caso Rep Cardiol.* 2019;2019:1010243. doi: <https://doi.org/10.1155/2019/1010243>.
78. Pelliccia F, Sinagra G, Elliott P, Parodi G, Basso C, Camici PG. Takotsubo is not a cardiomyopathy. *Int J Cardiol.* 2018;254:250-3. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2017.12.009>.
79. Andrade AA, Stainback RF. Takotsubo cardiomyopathy. *Tex Heart Inst J.* 2014;41(3):301-6. doi: <https://doi.org/10.14503/THIJ-14-4108> 299.
80. Previtali M, Repetto A, Panigada S, Camporotondo R, Tavazzi L. Left ventricular apical ballooning syndrome: prevalence, clinical characteristics and pathogenetic

- mechanisms in a European population. *Int J Cardiol.* 2009;134(1):91-6. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2008.01.037>.
81. Crespo R, Paulino R, Bernado R, Raposo R. O papel do eletrocardiograma no diagnóstico da miocardiopatia Takotsubo. *Salutis Scientia.* 2012;(4):6-14. <http://www.salutisscientia.esscvp.eu/Site/download.aspx?artigoid=30727>.
82. Kurisu S1, Kihara Y. Clinical management of takotsubo cardiomyopathy. *Circ J.* 2014;78(7):1559-66. <https://doi.org/10.1253/circj.CJ-14-0382>
83. Frangieh AH, Obeid S, Ghadri JR, Imori Y, D'Ascenzo F, Kovac M, et al. ECG criteria to differentiate between Takotsubo (stress) cardiomyopathy and myocardial infarction. *J Am Heart Assoc.* 2016;5:e003418. doi: <https://doi.org/10.1161/JAHA.116.003418>.
84. Tamura A, Watanabe T, Ishihara M, Ando S, Naono S, Zaizen H, et al. A new electrocardiographic criterion to differentiate between Takotsubo cardiomyopathy and anterior wall ST-segment elevation acute myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 2011;108(5):630-3. doi: <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2011.04.006>.
85. Jim MH, Chan AOO, Tsui PT, Lau ST, Siu CW, Chow WH. A new ECG criterion to identify takotsubo cardiomyopathy from anterior myocardial infarction: role of inferior leads. *Heart Vessels.* 2009;24:124. doi: <https://doi.org/10.1007/s00380-008-1099-9>.
86. Kosuge M, Ebina T, Hibi K, et al. Differences in negative T waves between takotsubo cardiomyopathy and reperfused anterior acute myocardial infarction. *Circ J.* 2012;76:462-8.
87. Ramos NAB. Exames complementares de diagnóstico não invasivos na síndrome de Takotsubo [dissertação]. Coimbra: Universidade de Coimbra; 2013. Disponível em: <http://hdl.handle.net/10316/43582>.
88. Ogura R, Hiasa Y, Takahashi T, Yamaguchi K, Fujiwara K, Ohara Y, et al. Specific findings of the standard 12-lead ECG in patients with 'Takotsubo' cardiomyopathy comparison with the findings of acute anterior myocardial infarction. *Circ J.* 2003;67:687-90. doi: <https://doi.org/10.1253/circj.67.687>.
89. Madhavan M, Borlaug BA, Lerman A, Rihal CS, Prasad A. 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(17):1436-41. doi: <https://doi.org/10.1136/hrt.2009.170399>.
90. Wittstein IS, Thiemann DR, Lima JA, Baughman KL, Schulman SP, Gerstenblith G, et al. Neurohumoral features of myocardial stunning due to sudden emotional stress. *N Engl J Med.* 2005;352(6):539. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa043046>.
91. Christensen TE, Bang LE, Holmvang L, Skovgaard DC, Oturai DB, Søholm H, et al. 123I-MIBG scintigraphy in the subacute state of Takotsubo cardiomyopathy. *JACC.* 2016;9(8):982-99 doi: <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2016.01.028>.
92. Agewall S, Giannitsis E, Jernberg T, Katus H. Troponin elevation in coronary vs. non-coronary disease. *Eur Heart J.* 2011;32(4):404-11 doi: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehq456>.
93. Ramaraj R, Sorrell VL, Movahed MR. Levels of troponin release can aid in the early exclusion of stress-induced (takotsubo) cardiomyopathy. *Exp Clin Cardiol.* 2009;14(1):6-8. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2689087/pdf/ecc14006.pdf>.
94. Nguyen TH, Neil CJ, Sverdllov AL, Mahadavan G, Chirkov YY, Kucia AM, et al. N-terminal pro-brain natriuretic protein levels in Takotsubo cardiomyopathy. *Am J Cardiol.* 2011;108:1316-21. doi: <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2011.06.047>.
95. Randhawa MS, Dhillon AS, Taylor HC, Sun Z, Desai MY. Diagnostic utility of cardiac biomarkers in discriminating Takotsubo cardiomyopathy from acute myocardial infarction. *J Card Fail.* 2014;20(5):377.e25-31. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2013.12.004>.
96. Fröhlich GM, Schoch B, Schmid F, Keller P, Sudano I, Lüscher TF et al. Takotsubo cardiomyopathy has a unique cardiac biomarker profile: NT-proBNP/myoglobin and NT-proBNP/troponin T ratios for the differential diagnosis of acute coronary syndromes and stress induced cardiomyopathy. *Int J Cardiol.* 2012;154(3):328-32. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2011.09.077>.
97. Pirlet C, Pierard L, Legrand V, Gach O. Ratio of high-sensitivity troponin to creatine kinase-MB in takotsubo syndrome. *Int J Cardiol.* 2017;243:300-05. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2017.05.107>.
98. Nobeschi L, Feitoza JF, Fragoso LL. As características da imagem na cardiomiopatia de Takotsubo. *Ens Ciênc.* 2011;15(6):147-54. Disponível em: <https://www.redalyc.org/pdf/260/26024221010.pdf>.
99. Dias A, Núñez Gil JJ, Santoro F, Madias JE, Pelliccia F, Brunetti ND, et al. Takotsubo syndrome: State-of-the-art review by an expert panel - part 2. *Cardiovasc Revasc Med.* 2019;20(2):153-66. doi: <https://doi.org/10.1016/j.carrev.2018.11.016>.
100. Jaguszewski M, Osipova J, Ghadri JR, Napp LC, Widera C, Frank J, et al. A signature of circulating microRNAs differentiates takotsubo cardiomyopathy from acute myocardial infarction. *Eur Heart J.* 2014;35(15):999-1006. doi: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz392>
101. Góes GHB, Pereira LA, Ferraz Neto JC, Sousa Filho JB, Sobral Filho DC. Miocardiopatia de Takotsubo importante diagnóstico diferencial de dor torácica na emergência. *Rev Med (São Paulo)* 2018;97(5):504-8. doi: <https://doi.org/10.11606/issn.1679-9836.v97i5p504-508>.
102. Bridgman PG, Chan CW. The fifth takotsubo variant. *Echocardiography.* 2017;34:122-3. doi: <https://doi.org/10.1111/echo.13405>.
103. Barbosa RR, Silva Mayara, Demian MVM, Barbosa LFM. Variant type of stress cardiomyopathy: inverted Takotsubo syndrome. *Int J Cardiovasc Sci.* 2019;32(2):197-200. doi: <https://doi.org/10.5935/2359-4802.20190006>.
104. van der Wall EE, Holman ER, Scholte AJ, Bax JJ. Echocardiography in Takotsubo cardiomyopathy; a useful approach? *Int J Cardiovasc Imaging.* 2010;26(5):537-40. doi: <https://doi.org/10.1007/s10554-010-9629-9>.
105. Moazez C, Zeitjian V, Mehdizadeh A. A Unique case of Midvariant reverse Takotsubo cardiomyopathy. *Case Rep Cardiol.* 2018;2018:2184792. doi: <https://doi.org/10.1155/2018/2184792>
106. Manuel Sênior J, Tamayo Artunduaga N, Fernández Cadavid A, Rodríguez Dimuro A. Cardiomiopatia de Takotsubo. *IATREIA.* 2015;28(2):202-6. doi: <https://doi.org/10.1155/2018/2184792>

- org/10.17533/ udea.iatreia.v28n2a11.
107. Kato K, Kitahara H, Fujimoto Y, Sakai Y, Ishibashi I, Himi T, Kobayashi Y, et al. Prevalence and clinical features of focal Takotsubo cardiomyopathy. *Circ J*. 2016;80(8):1824-9. doi: <https://doi.org/10.1253/circj.CJ-16-0360>.
 108. Mansencal N, Pellerin D, Lamar A, Beauchet A, El Mahmoud R, Pillière R, et al. Diagnostic value of contrast echocardiography in Tako-Tsubo cardiomyopathy. *Arch Cardiovasc Dis*. 2010;103(8-9):447-53. doi: <https://doi.org/10.1016/j.acvd.2010.08.001>.
 109. El Mahmoud R, Mansencal N, Pillière R, Leyer F, Abbou N, Michaud P, et al. Prevalence and characteristics of left ventricular outflow tract obstruction in Tako-Tsubo syndrome. *Am Heart J*. 2008;156(3):543-8. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2008.05.002>.
 110. De Backer O1, Debonnaire P, Muyldermans L, Missault L. Tako-tsubo cardiomyopathy with left ventricular outflow tract (LVOT) obstruction: case report and review of the literature. *Acta Clin Belg*. 2011;66(4):298-301. doi: <https://doi.org/10.2143/ACB.66.4.2062572>.
 111. Chockalingam A, Xie GY, Dellsperger KC. Echocardiography in stress cardiomyopathy and acute LVOT obstruction. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2010;26:527-35. doi: <https://doi.org/10.1007/s10554-010-9590-7>.
 112. Ghadri JR, Wittstein IS, Prasad A, Sharkey S, Dote K, Yoshihiro JA, 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: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy076>.
 113. Weiner MM, Asher DI, Augoustides JG, Evans AS, Patel PA, Gutsche JT, et al. Takotsubo cardiomyopathy: a clinical update for the cardiovascular anesthesiologist. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2017;31(1):334-44. doi: <https://doi.org/10.1053/j.jvca.2016.06.004>.
 114. Scantlebury DC, Prasad A, Prasad A. Diagnosis of Takotsubo cardiomyopathy – Mayo Clinic criteria. *Circ J*. 2014;78(9):2129-39. doi: <https://doi.org/10.1253/circj.CJ-14-0859>.
 115. Watanabe M, Izumo M, Akashi YJ. Novel understanding of Takotsubo syndrome. *Int Heart J*. 2018;59(2):250-5. doi: <https://doi.org/10.1536/ihj.17-586>.

Recebido: 22.01.2020
 Aceito: 21.09.2020