

U. PORTO



INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOMÉDICAS ABEL SALAZAR
UNIVERSIDADE DO PORTO



centro hospitalar
do Porto

Artigo de Revisão Bibliográfica
Dissertação de Mestrado Integrado em Medicina
Ano lectivo 2013/2014

Cardiomiopatia de Takotsubo

Sofia Cardoso Torres

Orientador:

Prof. Dr. António Cândido de Freitas Fernandes Hipólito Reis
Professor Auxiliar Convidado do ICBAS

Porto, 2014

Índice

Lista de abreviaturas.....	2
<i>Abstract</i>	3
Resumo	4
Introdução.....	5
Epidemiologia	6
Apresentação Clínica.....	6
Electrocardiografia.....	7
Biomarcadores cardíacos.....	9
Aspectos Imagiológicos.....	9
Diagnóstico	11
Fisiopatologia	12
Complicações disrítmicas na CT.....	15
Tratamento	15
Prognóstico	17
Conclusão	18
Referências Bibliográficas	19
Anexos.....	25

Lista de abreviaturas

AVC – acidente vascular cerebral

CDI – cardioversor desfibrilhador implantável

CT – cardiomiopatia de Takotsubo

CSVE – câmara de saída do ventrículo esquerdo

EAM – enfarte agudo do miocárdio

ECG – electrocardiograma

FEVE – fracção de ejeção ventricular esquerda

MNM – marcadores de necrose miocárdica

SCA – síndrome coronário agudo

TdP – Torsade de Pointes

VE – ventrículo esquerdo

Abstract

Takotsubo cardiomyopathy is a clinical entity characterized by severe but reversible dyskinesia of the left ventricular walls, transient changes of the ST segment in the electrocardiogram and mild elevation of serum markers of myocardial necrosis, in the absence of significant obstructive coronary artery disease in the coronary angiography. The clinical syndrome is usually triggered by an intense physical or emotional stress and affects predominantly post-menopausal women. Several pathophysiological mechanisms have been proposed for this cardiomyopathy and the most accepted of them defends the occurrence of an excess of catecholamines, which causes a calcium overload in the cardiac myocytes and thereby a disturbance in the ventricular contraction and function. This ventricular dysfunction typically reverses spontaneously in days to months, has a good prognosis and a low recurrence rate.

Takotsubo cardiomyopathy was first described in 1990 in the Japanese population and since then it has been earning increasing consideration and importance, as the syndrome has been described in different populations. The clinical presentation of Takotsubo cardiomyopathy is similar to that of an acute coronary syndrome, and that fact led to its incorporation as an important differential diagnosis of that syndrome in the international guidelines, including the European ones.

Therefore, given the fact that it is a recently described entity, still unknown in many aspects, and since it has been gaining increasing recognition, a literature review was made about the current knowledge of this syndrome.

Key words: Takotsubo cardiomyopathy; Stress cardiomyopathy; Apical ballooning syndrome; Left ventricular dysfunction

Resumo

A Cardiomiopatia de Takotsubo é uma entidade clínica caracterizada por discinesia grave mas reversível da motilidade das paredes do ventrículo esquerdo, alterações transitórias do segmento ST no electrocardiograma e elevação sérica ligeira dos marcadores de necrose miocárdica, na ausência de doença coronária obstrutiva significativa na angiografia coronária. É, geralmente, despoletada por um stress emocional e/ou físico intenso e afecta predominantemente mulheres que se encontram na fase pós-menopausa. Vários mecanismos fisiopatológicos foram já propostos para esta cardiomiopatia, sendo que o mais aceite, actualmente, defende a ocorrência de um excesso de catecolaminas que, ao provocar uma sobrecarga de cálcio nos miócitos, leva à perturbação da contracção e da função ventriculares. A disfunção ventricular tipicamente reverte, de forma espontânea, num intervalo de dias a meses, tendo um prognóstico favorável e uma baixa taxa de recorrência.

A Cardiomiopatia de Takotsubo foi descrita pela primeira vez em 1990 na população japonesa, tendo vindo desde então a ganhar uma consideração e importância crescentes, à medida que se foram tornando conhecidos mais casos da síndrome em diferentes populações. O facto de ter uma apresentação clínica semelhante à de um síndrome coronário agudo levou a que as *guidelines* internacionais, incluindo as europeias, tenham referido a cardiomiopatia de Takotsubo como um importante diagnóstico diferencial desta síndrome.

Assim, dado tratar-se de uma entidade de descrição relativamente recente, ainda desconhecida em muitos aspectos, e face ao destaque crescente que tem vindo a demonstrar, efectuou-se uma revisão da literatura sobre o conhecimento atual acerca desta síndrome.

Palavras-chave: Cardiomiopatia de Takotsubo; Cardiomiopatia de *stress*; Síndrome do abaulamento apical; Disfunção ventricular esquerda

Introdução

A CT foi descrita pela primeira vez na população japonesa por Hikaru Sato et al.¹ em 1990, tendo-lhe sido atribuído este nome devido à configuração particular que o ventrículo esquerdo adquire durante a sístole na forma clássica da doença, assemelhando-se ao vaso usado pelos Japoneses na pesca do polvo (termo em japonês “Takotsubo”), com um colo estreito e um fundo largo e arredondado (figura 1). Desde então, e com o aumento do número de casos descritos em todo o mundo, várias outras designações têm sido propostas, incluindo cardiomiopatia de *stress*, síndrome do abaulamento apical, disfunção ventricular esquerda transitória com abaulamento apical e síndrome do coração partido.

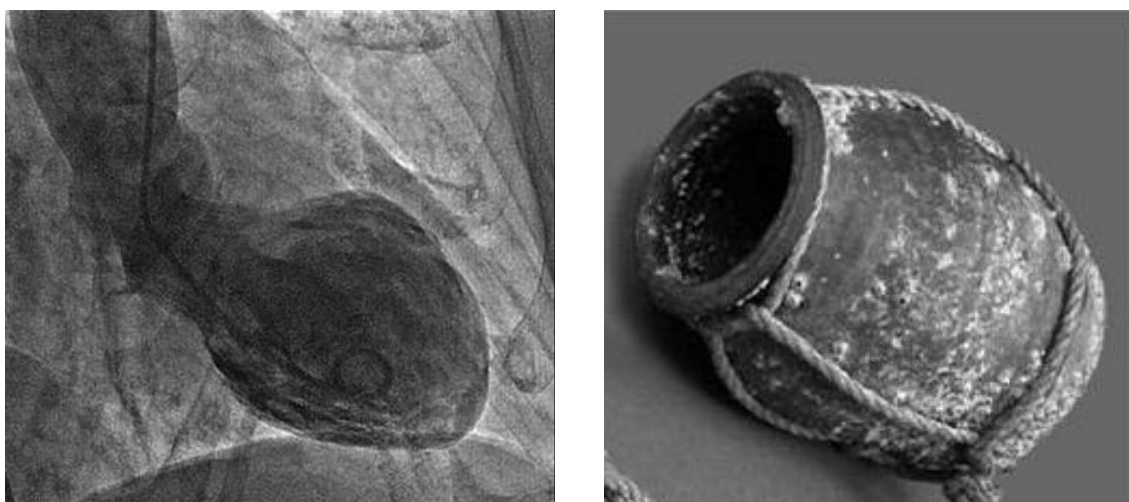


Figura 1 - À esquerda: ventriculografia mostrando disfunção apical e mesoventricular do VE.

Retirado de: Rotondi F, Manganeli F (2013) Takotsubo cardiomyopathy and arrhythmic risk: the dark side of the moon. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 17(1):105-11.

À direita: Takotsubo, um vaso Japonês usado na pesca do polvo.

Retirado de: Rodriguez et al. (2012) Síndrome de takotsubo durante la inducción de una anestesia general. *Anest Analg Reanim* vol.25 no.1.

A CT está incluída nas cardiomiopatias não-classificadas, forma não-familiar, segundo a classificação proposta em 2007 pela Sociedade Europeia de Cardiologia² (anexo 1). Esta classificação define as cardiomiopatias como doenças do miocárdio nas quais o músculo cardíaco se encontra estruturalmente e funcionalmente anormal, na ausência de doença arterial coronária, hipertensão arterial, doença valvular ou doença cardíaca congénita, suficientes para causarem a alteração observada. As cardiomiopatias são agrupadas em fenótipos morfológicos e funcionais específicos - hipertrófica, dilatada, arritmogénica do ventrículo direito, restritiva e não-classificadas - sendo cada um deles adicionalmente subclassificado em formas familiares e não-familiares.

Epidemiologia

A prevalência e incidência da CT não estão, ainda, perfeitamente estabelecidas. Contudo, vários estudos realizados em diferentes países têm vindo a avaliar a prevalência desta síndrome entre os pacientes que se apresentam inicialmente com uma clínica suspeita de SCA, estimando-se que a CT corresponda aproximadamente a 1 a 2% destes casos³. Num estudo realizado nos EUA, Bybee et al.⁴ reportam que a CT correspondeu a 2,2% dos SCA com elevação de ST que se apresentaram na instituição hospitalar onde se realizou o estudo, nos anos de 2002 e 2003. No Japão, três estudos^{5 6 7} constataram que a frequência de CT entre pacientes com suspeita de SCA foi de 1,7% a 2,2%. No entanto, é provável que estes valores subestimem a verdadeira prevalência da doença, uma vez que na era da trombólise, antes da implementação da angioplastia primária, muitos casos podem ter passado despercebidos⁸. De facto, à medida que vai aumentando o conhecimento acerca desta síndrome e os critérios de diagnóstico se vão tornando mais específicos, têm sido descritos valores de prevalência superiores em estudos mais recentes, sendo disso exemplo um estudo publicado em 2009 por Facciorusso et al.⁹, em que é atribuída uma prevalência de 4,78%. Se apenas for considerado o universo de pacientes do sexo feminino que se apresenta com clínica de SCA, a prevalência estimada de CT é de 6%¹⁰.

A CT afecta predominantemente mulheres que se encontram na pós-menopausa, constituindo estas cerca de 90% dos casos observados, apresentando uma média de idades entre 62 e 76 anos¹¹. Contudo, numa das variantes da CT, em que não há atingimento do ápex, é maior a proporção de mulheres afectadas na pré-menopausa. Além disso, nas situações precipitadas pelo *stress* físico é notório um predomínio do género masculino⁷.

Não há factores de risco relacionados de forma consistente à CT, embora as associações mais frequentes pareçam ser com a hipertensão sistémica (13-80%), dislipidemia (0-60%), diabetes mellitus (0-33%), tabagismo (0-50%) e história familiar de doença cardiovascular (0-50%)^{12 13 14 15}. Um estudo retrospectivo que fez a revisão de quase 17.000 casos de pacientes com abaulamento apical intermitente do VE e artérias coronárias angiograficamente normais, concluiu que cerca de metade dos pacientes estudados tinham história de doença pulmonar obstrutiva crónica ou de asma brônquica, levantando a possibilidade de um risco aumentado para CT em pacientes com doença pulmonar crónica¹⁶.

Apresentação Clínica

Clinicamente, a apresentação da síndrome de Takotsubo é similar à de um SCA¹⁷, o que levou a que as *guidelines* internacionais, nomeadamente as europeias a tenham

incluído como um importante diagnóstico diferencial desta síndrome. O sintoma inaugural mais frequente é a dor torácica, que tem geralmente um início agudo, sendo por vezes acompanhada de dispneia, diaforese, palpitações, náuseas, vômitos e/ou síncope. Apresentações de carácter mais grave também já foram descritas, incluindo arritmias, instabilidade hemodinâmica com hipotensão ou choque cardiogénico, requerendo suporte circulatório e ventilatório¹⁷. Casos de morte súbita também já foram relatados^{18 19}.

Uma das características mais peculiares da síndrome de Takotsubo é o facto de ser, frequentemente, precedido de uma situação de *stress* emocional ou físico. Dos factores precipitantes emocionais reportados destaca-se a morte inesperada de um familiar, perda financeira importante, assalto, discursar em público, acidente de automóvel e desastres naturais como terramoto ou outros, enquanto as situações de *stress* físico incluem doença pulmonar, trauma, sépsis, hipertiroidismo e procedimentos invasivos^{20 21 17}. Em alguns doentes, o único factor de *stress* aparente é a exposição a fármacos beta-agonistas ou a catecolaminas em doses terapêuticas²². Recentemente, foi descrito um caso de CT ocorrido após a visualização de um filme de acção tridimensional, tornando-se a primeira associação publicada entre esta síndrome e a estimulação visual²³.

Ao contrário do SCA, cujo pico de ocorrência é de manhã, a síndrome de Takotsubo surge mais frequentemente à tarde, período durante o qual é mais provável acontecerem eventos que despertam *stress*²⁴.

Electrocardiografia

Os achados electrocardiográficos na CT são bastante variáveis. Embora o electrocardiograma inicial possa ser normal, a maioria apresenta-se com elevação do segmento ST, afectando em particular a parede anterior (36-100%) e, mais raramente, a parede inferior ou lateral (4-50% e 5-70%, respectivamente) ou em aVR²⁵. Casos com depressão do segmento ST também já foram reportados^{14 26}. Outras alterações electrocardiográficas comuns são o prolongamento do intervalo QTc (50-100%), a inversão das ondas T (17-100%) e ausência de progressão da onda R na parede anterior (7-32%).

Tem sido estudado e descrito o curso das alterações electrocardiográficas observadas na CT ao longo do tempo^{27 28 29}. Na fase aguda, pode haver elevação ou depressão do segmento ST por 1 ou 2 dias, bem como alterações de novo da condução eléctrica intraventricular. Segue-se a fase subaguda, em que há normalização do segmento ST e aparecimento de inversão da onda T (mais proeminente nas derivações de V2 a V6) bem como prolongamento do intervalo QTc. A inversão da onda T apresenta um

primeiro pico ao 3º dia, diminuindo de seguida de profundidade, tendo um segundo pico às 2-3 semanas. O intervalo QTc torna-se mais prolongado à medida que as ondas T aumentam de profundidade, e encurta-se à medida que estas ficam menos profundas. Numa fase crónica podem observar-se ondas “q” patológicas, mas estas desaparecem mais rapidamente do que quando em contexto de isquemia, embora possam persistir indefinidamente em 10% dos casos³⁰. A inversão da onda T e o intervalo QTc prolongado persistem após a normalização das imagens ecocardiográficas, enquanto a progressão da onda R normaliza em paralelo com a melhoria da motilidade. Consideradas em conjunto, as alterações electrocardiográficas são transitórias e geralmente desaparecem por completo num período de 3 semanas a 1 ano, embora possam levar anos a normalizar^{29 31}.

Têm sido feitas várias tentativas para encontrar critérios que permitam diferenciar, com base nos achados electrocardiográficos, a CT do EAM. Neste contexto, Ogura et al.³¹ e Segovia Cubero et al.³² observaram um menor número de ondas “q” patológicas, menor depressão do segmento ST, um segmento QTc mais longo, e uma razão maior entre a elevação do segmento ST em V4-V6 e V1-V3 na CT. Consideraram, ainda, que uma razão superior ou igual a um entre a elevação do segmento ST em V4-V6 e V1-V3 tem alta sensibilidade e especificidade para a CT. Outros autores observaram ainda que a elevação do segmento ST tem uma maior amplitude em pacientes com EAM^{33 34}, enquanto que uma elevação do segmento ST menor que 1,75mm em V2 ou menor que 2,5mm em V3 é mais específico de CT³⁵. A ausência de alterações recíprocas nas derivações inferiores também tem sido considerada altamente específica para CT. Contudo, estes achados não permitem distinguir com segurança a CT de um EAM⁸.

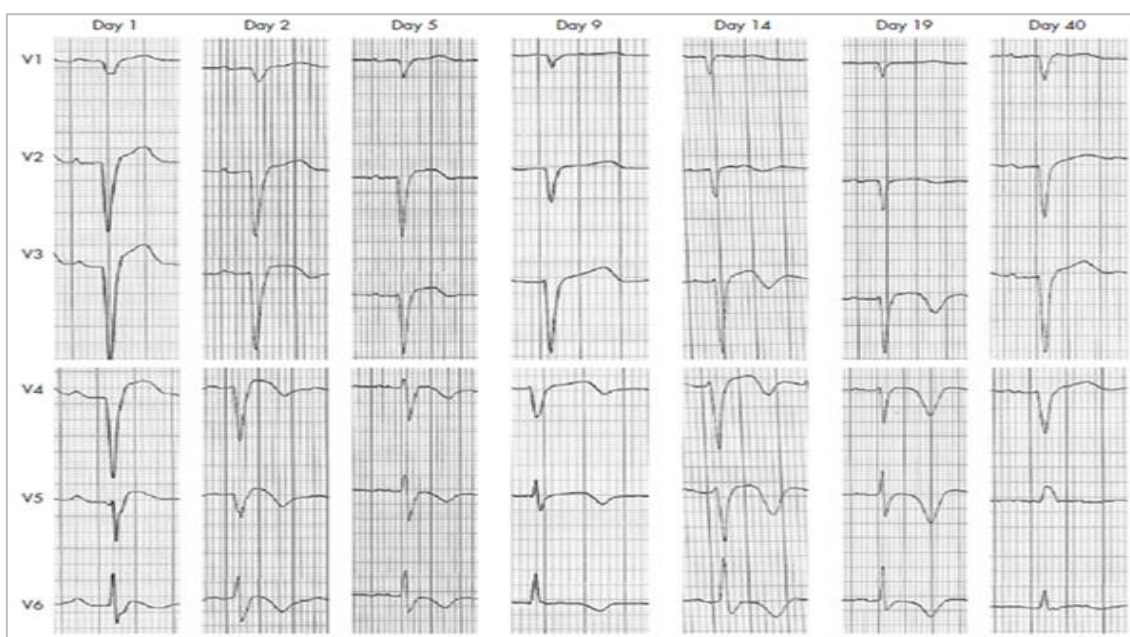


Figura 2 - Alterações electrocardiográficas da síndrome de Takotsubo durante um período de 40 dias.

Retirado de: Stefan Buchholz, George Rudan (2007) Tako-tsubo syndrome on the rise: a review of the current literature. *Postgrad Med J* 83:261–264

Biomarcadores cardíacos

A CT está tipicamente associada a uma ligeira elevação dos marcadores de necrose miocárdica (MNM) (troponina I, T e CK-MB), com uma grandeza desproporcionalmente baixa em relação à extensão da anomalia da motilidade miocárdica e também menor do que a habitualmente observada no EAM. Contudo, a ausência desta elevação não permite excluir o diagnóstico.

Ainda está por definir um ponto de *cut-off* para os níveis destes MNM que permita diferenciar a CT do EAM, contudo a maioria dos autores não encontrou aumentos da troponina I de mais de 4,5 ng/ml ou de CK-MB superiores a 10,5 U/L, e valores superiores a estes são sugestivos de necrose miocárdica³⁶. Em contraste com o padrão observado no EAM, na síndrome de Takotsubo os MNM têm um pico nas primeiras 24h, normalizando depois gradualmente.

Na CT verifica-se também um aumento dos níveis de péptido natriurético do tipo B, geralmente com valores superiores aos encontrados no EAM com supra de ST, o que aliado à discreta elevação da troponina T em relação à grande área de disfunção ventricular esquerda, pode ajudar na distinção com o enfarte do miocárdio^{11 21}.

Aspectos Imagiológicos

A imagem típica da CT pode ser obtida com ecocardiografia, ventriculografia ou ressonância magnética cardíaca, que, na forma clássica da doença, demonstram acinesia ou hipocinesia apical e/ou mesoventricular esquerda extensa, com a base do VE preservada ou hipercinética, conferindo-lhe, assim, o aspeto característico (estreito na base e com abaulamento apical) que deu origem ao nome da patologia. Estas anomalias do movimento da parede estendem-se tipicamente para além do território vascular de uma única artéria coronária, sugerindo que o atordoamento miocárdico, mais do que uma possível necrose, é o mecanismo subjacente à disfunção aguda do VE.

A fracção de ejeção ventricular esquerda (FEVE) encontra-se geralmente diminuída à admissão hospitalar, com um valor médio de 20-49% que, em geral, resolve em dias ou semanas após a apresentação inicial (período médio de 18 dias)³⁷. Foi constatado que a ausência de recuperação da função VE dentro de uma semana (FEVE<50%) é um factor independente associado a mortalidade³⁸. Um estudo recente concluiu que na CT, em comparação com o EAM com supra de ST, há geralmente um maior compromisso da FEVE na apresentação clínica, sendo consistente com a natureza difusa da anomalia da motilidade da parede ventricular que ocorre na maioria dos casos³⁹.

Outro estudo recente, que comparou as propriedades sistólicas e diastólicas ventriculares em doentes com CT, EAM com supra de ST por envolvimento da artéria descendente anterior e um grupo controlo, concluiu que o volume ventricular esquerdo, as pressões ventriculares diastólicas e a rigidez diastólica eram mais elevados nos primeiros dois grupos em comparação com o grupo controlo, mas não diferentes entre si. Para volumes de ventrículo esquerdo semelhantes, verificou-se que a pressão diastólica nos doentes com CT e EAM era mais do dobro da verificada no grupo controlo, e a função sistólica estava reduzida de forma semelhante nos dois grupos. Os índices de contractilidade também se mostraram anormais e semelhantes entre ambos os grupos. Assim, apesar de uma fisiopatologia completamente diferente entre CT e EAM, estas não são distinguíveis do ponto de vista da disfunção sistólica e diastólica⁴⁰.

Também já foi reportada obstrução da câmara de saída do ventrículo esquerdo (CSVE) devido aos segmentos basais hiperdinâmicos, que resulta em regurgitação mitral grave e pode contribuir para o desenvolvimento de hipotensão e choque cardiogénico⁴¹. O grau de diminuição da FEVE e a existência de obstrução da CSVE são, pois, os parâmetros mais importantes na avaliação e predição da gravidade e prognóstico da cardiomiopatia induzida pelo *stress*⁴².

Quando disponível, a ressonância magnética cardíaca pode ser particularmente útil, uma vez que pode excluir a presença de necrose miocárdica através da ausência de realce tardio com o gadolínio e da demonstração de viabilidade total do miocárdio, além de ser o melhor meio para diagnosticar o envolvimento do ventrículo direito. Embora a disfunção do ventrículo direito fosse considerada rara outrora, estudos mais recentes demonstram que é uma condição relativamente frequente (26-30% dos doentes)^{43 44}.

Actualmente, estima-se que um terço dos doentes com CT se apresente com uma forma atípica da doença⁴⁵. Uma das variantes mais importantes é caracterizada por um ápex ventricular esquerdo hipercontráctil e uma base hipocinética, sendo conhecida como síndrome de Takotsubo invertido³¹. Também já foi proposta a possibilidade de uma CT migratória, na qual a hipercontractilidade basal constituiria um dos períodos da síndrome. Outra variante descrita distingue-se por acinesia mesoventricular com movimento normal dos segmentos apical e basal, sendo que esta pode estar mais associada à presença de hipotensão do que a CT típica, o que é associado nas fases iniciais a um maior grau de insuficiência cardíaca aguda e choque cardiogénico⁴⁶. A origem destas diferenças da morfologia na apresentação não é clara, mas uma explicação possível será a existência de variação individual na inervação autónoma ou na distribuição dos receptores adrenérgicos cardíacos, tendo como base a teoria de estimulação simpática excessiva. Comparada com a CT clássica, a CT variante é em geral mais comum na pré-menopausa e há maior preservação da FEVE. As formas

atípicas estão, também, associadas a menos factores de risco, menos inversão da onda T, níveis inferiores dos MNM e a uma recuperação mais rápida da disfunção⁴⁷.

Diagnóstico

Com base na sua experiência e no conhecimento corrente, um grupo de especialistas da Mayo Clinic, em Rochester, propôs um conjunto de 4 critérios de diagnóstico, que terão de estar presentes para que seja feito o diagnóstico de CT, e que são actualmente os mais utilizados como referência nos vários estudos publicados (tabela 1)¹¹. Contudo, será importante ter em conta que existem excepções a estes critérios.

1. Discinesia ou hipocinesia transitória do segmento apical ou mesoventricular esquerdos com anomalias regionais da motilidade da parede que se estendem para além de uma única distribuição epicárdica vascular, e um evento desencadeante de *stress* está frequentemente mas nem sempre presente
2. Ausência de doença coronária obstrutiva ou evidência angiográfica de ruptura aguda de placa
3. Alterações electrocardiográficas de novo (elevação do segmento ST e ou inversão da onda T) ou elevação modesta da troponina
4. Ausência de feocromocitoma ou miocardite

Tabela 1 - Critérios Mayo Clinic para o diagnóstico de cardiomiopatia de Takotsubo.

Adaptado de: Madhavan M, Prasad A (2010) Proposed Mayo Clinic criteria for the diagnosis of Tako-Tsubo cardiomyopathy and long-term prognosis. *Herz* 35:240-4

Tendo em conta os dados epidemiológicos já mencionados, o diagnóstico de cardiomiopatia de *stress* deverá ser considerado em mulheres na pós-menopausa que se apresentam com dor torácica ou dispneia, com poucos ou nenhum factor de risco cardiovascular e com história de uma situação de *stress* recente, associado a anomalias electrocardiográficas e a elevação moderada no doseamento da troponina T. De igual forma, deve-se suspeitar deste diagnóstico em doentes em regime de internamento, particularmente em ambiente de Unidade de Cuidados Intensivos, que manifestem disfunção sistólica ventricular esquerda aguda associada a compromisso hemodinâmico ou a anomalias electrocardiográficas consistentes com SCA.

Na prática, o diagnóstico de CT é frequentemente feito durante a angiografia coronária, realizada na sequência da suspeita de um SCA. A ausência de doença arterial coronária epicárdica obstrutiva, de evidência de ruptura de placa ou da formação de trombo intracoronário, associado à típica anomalia regional da motilidade da parede, já previamente descrita, levam ao estabelecimento do diagnóstico.

Contudo, torna-se imperativo salientar que, tal como demonstrado por estudos recentes, a DAC não obstrutiva pode ter alta prevalência em doentes com CT, o que se relaciona, provavelmente, com o facto de esta síndrome ocorrer quase exclusivamente em mulheres na pós-menopausa, uma população de risco para arteriosclerose. Assim, a CT coexiste, frequentemente, com DAC, pelo que os dois diagnósticos não se devem excluir mutuamente. Nos casos de CT com DAC obstrutiva concomitante, a ressonância magnética cardíaca pode ser útil para distinguir a CT do SCA (Hoyt et al., 2009).

Fisiopatologia

Os mecanismos fisiopatológicos subjacentes à CT não foram, ainda, completamente elucidados. Contudo, várias teorias têm sido propostas, incluindo a sobrecarga de catecolaminas, o espasmo arterial coronário, disfunção microvascular e outros. Embora a apresentação clínica simule a de um EAM, a angiografia coronária demonstra consistentemente a ausência de lesões obstrutivas^{14 48}.

Estimulação simpática excessiva

A teoria mais aceite, actualmente, é a de um aumento na libertação local de catecolaminas, levando à estimulação miocárdica adrenérgica e consequente alteração na contractilidade cardíaca⁴⁹. Esta hipótese foi defendida por Wittstein et al.¹⁴, que relataram, em pacientes com CT, um aumento significativo nos níveis plasmáticos de epinefrina, norepinefrina, dihidroxifenilglicol e ácido dihidroxifenilacético, consistente com uma síntese aumentada de catecolaminas, com a sua recaptação e o metabolismo neuronal. Também o neuropéptido Y, armazenado nos nervos simpáticos pós-ganglionares, se encontrava significativamente elevado. Com base nos achados anteriores, estes autores propuseram o elevado nível de catecolaminas como factor fisiopatológico *major* na CT.

De facto, as catecolaminas podem diminuir a viabilidade dos miócitos cardíacos através da indução de sobrecarga intracelular de cálcio mediada pelo AMP cíclico e radicais livres de oxigénio. Esta sobrecarga é confirmada pelos achados histológicos miocárdicos de necrose nas bandas de contracção, infiltração neutrofílica e fibrose, que justificam a disfunção ventricular observada nesta entidade patológica¹³. Além deste mecanismo de toxicidade directa, as catecolaminas também poderão actuar mediante a indução de espasmo ou disfunção microvascular¹⁶.

O padrão típico de acinesia apical com contractilidade basal preservada observado na CT pode explicar-se pelo facto de o ápex apresentar uma maior vulnerabilidade à acção das catecolaminas, possivelmente por existir na zona apical uma maior densidade de receptores simpáticos^{8 50}. Outras explicações incluem a possível perda de elasticidade que se segue a uma expansão extrema e a presença de uma camada de

miocárdio mais fina no ápex quando comparado a outras regiões do VE⁴⁸. Tendo por base esta teoria, diferenças individuais na anatomia da inervação simpática ou na distribuição dos adrenoreceptores do miocárdio poderiam explicar o envolvimento variável de segmentos do miocárdio ventricular, conforme verificado nas formas atípicas de CT. Uma vez que a epinefrina circulante exerce um efeito hormonal significativamente mais potente no coração do que a norepinefrina, a CT poderá reflectir uma toxicidade induzida pela epinefrina em particular.

Outras observações que apoiam esta hipótese das catecolaminas incluem a ocorrência de uma cardiomiopatia reversível, semelhante à CT, nos pacientes com feocromocitoma⁵¹, bem como a observada no contexto de lesão cerebral aguda, cujo mecanismo se postula ser mediado por catecolaminas⁵².

Embora esta hipótese seja a mais aceite dentro da comunidade científica, a elevação dos níveis sanguíneos de catecolaminas não está uniformemente presente nos doentes com CT e alguns estudos reportaram níveis normais⁵³.

Espasmo arterial coronário multi-vasos

Outro mecanismo sugerido para explicar a disfunção ventricular reversível observada na CT consiste no espasmo das artérias coronárias epicárdicas e consequente atordoamento do miocárdio regional¹. Este espasmo teria de ocorrer em múltiplos vasos, de forma a sustentar as anomalias de movimento que se estendem para além do território de uma só artéria coronária epicárdica⁸.

Uma revisão de 30 pacientes com CT reportou a presença de vasoespasmo em 1 em cada 3 pacientes²⁹, sendo que o vasoespasmo poderia ser, ainda, induzido adicionalmente em 14% a 21% dos pacientes^{18 19}. Contudo, as evidências neste campo são divergentes, com alguns autores a conseguirem provocar espasmo multivaso (com a infusão de ergonovina ou acetilcolina) em doentes com CT, enquanto outros demonstram a sua ausência^{8 14}.

Disfunção microvascular coronária

A disfunção microvascular coronária tem sido, também, proposta como base fisiopatológica da CT, tendo em conta estudos que reportam um grau de perfusão miocárdica anormal e diminuição da reserva de fluxo coronário nestes doentes^{54 55}. Yoshida et al.⁵⁶ descreveram comprometimento da perfusão coronária e anomalias metabólicas miocárdicas graves em pacientes com CT com base nos resultados de tomografia de emissão de positrões do miocárdio. Elesber et al.⁵⁷ demonstraram a presença de disfunção microvascular numa proporção significativa de pacientes com esta síndrome e descreveram uma correlação entre esta disfunção e a gravidade de necrose miocárdica e das anomalias no ECG. Outro estudo demonstrou, com o apoio da ecografia bidimensional, que a reserva de fluxo coronário aumentou 100% desde o

tempo da apresentação até à recuperação completa em doentes com CT, bem como uma correlação significativa entre o aumento na reserva de fluxo coronário e a melhoria das anomalias de motilidade da parede miocárdica⁵⁸.

De facto, estes estudos sugerem que a CT pode ser acompanhada de anomalias microvasculares coronárias. Contudo, permanece incerto se esta disfunção se assume como causa primária da síndrome ou se é consequência da lesão miocárdica.

Papel hormonal

Apesar da grande maioria dos pacientes afectados pela CT serem mulheres na fase pós-menopausa, há poucos dados publicados acerca do papel das hormonas no desenvolvimento da CT. Modelos animais sugerem que o estrogénio pode suprimir os receptores adrenérgicos miocárdicos, atenuar o eixo hipotálamo-simpático-suprarrenal e aumentar as substâncias cardioprotectoras⁵⁹. Também, já foi reportado⁶⁰ que níveis baixos de estrogénios contribuem para o atordoamento do miocárdio e especula-se acerca de uma possível alteração pós-menopausa da função endotelial em resposta aos níveis reduzidos de estrogénios¹⁴.

Atordoamento miocárdio neurogénico (*Neurogenic Stunned Myocardium*)

Outros autores salientam o papel do sistema nervoso central no desenvolvimento da síndrome, admitindo que as anomalias cardíacas funcionais e as alterações electrocardiográficas verificadas na CT podem reflectir a activação de mecanismos neurogénicos centrais análogos aos evocados para a hemorragia subaracnoideia⁶¹.

Outros

Também foi posta a hipótese de miocardite aguda como causa da disfunção miocárdica, mas tal não foi confirmado pelos estudos em que foram realizadas biópsias do endomiocárdio.

Outro modelo de explicação mais detalhado, envolvendo uma mudança de transmissão de sinal intracelular das proteínas G para as proteínas Gi através dos receptores adrenérgicos β_2 , levando a inotropismo negativo transitório, foi proposto por Lyon et al.⁶², mas aguarda confirmação.

Desta forma, embora a fisiopatologia exacta da síndrome de Takotsubo esteja, ainda, por estabelecer, esta é provavelmente multifactorial, envolvendo os sistemas vascular (vasoreactividade anómala, disfunção endotelial e microvascular), endócrino (níveis reduzidos de estrogénio) e nervoso central (resposta anormal a eventos desencadeadores de *stress*)⁶³.

Complicações disríticas na CT

Como já foi referido, a CT pode ser acompanhada de arritmias cardíacas de gravidade variável, tendo sido esta questão subvalorizada pelos estudos iniciais desta patologia. Syed et al. (2011), com base na análise da literatura internacional actual sobre CT e arritmias, descrevem uma prevalência de 2,2% de fibrilhação ventricular, 1,2% de taquicardia ventricular sustentada, 1% de taquicardia ventricular não sustentada, 0,5% de assistolia, 2,9% de bloqueio auriculo-ventricular, 4,7% de fibrilhação auricular e 1,1% de morte súbita cardíaca. Estes valores sugerem que o risco de arritmias no contexto da CT é significativo. Recentemente, têm aumentado de forma exponencial os relatos de caso de CT complicada por Torsade de Pointes (TdP) e outras arritmias ventriculares graves^{64 65}.

A explicação fisiopatológica para a prevalência das arritmias na CT tem por base a teoria da estimulação catecolaminérgica excessiva e envolve a estimulação dos receptores β -adrenérgicos, que pode levar à modificação da expressão de genes reguladores do sistema de cálcio, resultando no aumento da concentração intracelular de cálcio, um mediador conhecido para as arritmias cardíacas⁴³.

Algumas características parecem condicionar um maior risco de arritmia induzida pela CT, tais como um QTc>500msec na fase aguda da CT (sensibilidade de 82% e especificidade de 85%), maior variação dos intervalos R-R (intervalo R-R máximo – intervalo R-R mínimo) nas primeiras 24h após admissão e história prévia de arritmia⁶⁶.

Pelo contrário, uma diminuição significativa da variabilidade da frequência cardíaca tem vindo a revelar-se como um preditor de mortalidade em doentes com enfarte do miocárdio. Dib et al., propuseram que as arritmias que ocorrem no contexto de enfarte do miocárdio seriam primariamente devidas a isquemia, enquanto que na CT elas estariam relacionadas com o prolongamento do QT e com a variação significativa da frequência cardíaca.

Sabe-se, também, que a CT é uma causa da síndrome do QT longo adquirido. Nos doentes com esta síndrome, geralmente o intervalo QT retorna ao normal entre um a três meses após o episódio. Contudo, em cerca de um terço dos doentes com CT e TdP, o prolongamento do QT mantém-se para além das fases aguda e sub-aguda. Neste subgrupo, a CT pode ser considerada um *trigger* capaz de revelar uma síndrome do QT longo congénito desconhecido até então⁷¹.

Tratamento

Um diagnóstico correcto evita a orientação inadequada do tratamento para a doença cardíaca isquémica, a qual não tem mostrado qualquer benefício nesta patologia e

pode gerar efeitos adversos³⁶. Dado a apresentação similar da CT e da DAC obstrutiva e a dificuldade no diagnóstico diferencial no momento da admissão do doente, é importante a realização de um cateterismo cardíaco, para esclarecimento do quadro clínico.

Uma vez estabelecido o diagnóstico de CT, o tratamento é sintomático e, tal como em outras cardiomiopatias, é determinado pelas complicações que ocorrem durante a fase aguda⁶⁷. Os pacientes devem ser cuidadosamente monitorizados dado o risco de arritmia, e a instituição de medicação com β -bloqueadores e IECAs deve ser considerada até à normalização da função cardíaca. Apesar da ausência de grandes estudos randomizados apoiando o uso de β -bloqueadores, os achados de estimulação simpática excessiva nestes doentes tornam razoável o seu uso. Pela mesma razão, devem evitar-se os β -agonistas e vasopressores, mesmo em situações de falência circulatória aguda, casos em que se dá preferência ao suporte circulatório mecânico com balão intra-aórtico de contrapulsção e à ventilação mecânica⁴⁹.

Deve ser prestada atenção, na fase inicial aguda, ao prolongamento do intervalo QT e, nesse sentido, deverão ser descontinuados todos os factores que o possam influenciar, nomeadamente fármacos antiarrítmicos como sotalol e amiodarona e distúrbios hidroelectrolíticos como hipocalcemia e hipomagnesemia, para evitar o desencadeamento de arritmias como a TdP. O sulfato de magnésio pode ser administrado em caso de prolongamento do QT para prevenir e/ou tratar a TdP⁶⁸.

Na situação de obstrução da câmara de saída do VE com repercussão hemodinâmica, o tratamento deverá incluir β -bloqueadores, agentes α -adrenérgicos e expansão de volume. O mais importante nestes casos é identificar o factor desencadeador e reconhecer a síndrome de forma a evitar a utilização de nitratos ou agentes inotrópicos positivos, os quais podem contribuir para a deterioração do quadro clínico⁶⁹.

Tendo em vista a prevenção de formação de um trombo mural no ventrículo esquerdo, deverá ser equacionada a terapêutica com heparina ou hipocoagulantes orais até que se verifique melhoria da disfunção ventricular. Contudo, há estudos que afirmam que a anticoagulação não está em geral indicada, devido à possibilidade da ocorrência potencial de ruptura do ventrículo.

A necessidade de tratamento a longo prazo não está, actualmente, definida. O uso crónico de β -bloqueadores não mostrou, até agora, prevenir episódios recorrentes de CT. Contudo, serão necessários mais estudos neste campo para esclarecer essa questão. Se estiverem presentes condições de alto risco para síndrome do QT longo, tais como QTc > 500ms pós-CT, síncope ou paragem cardíaca prévias, poderá ser considerada a implantação de um cardioversor desfibrilhador (CDI). Contudo, no

presente momento, ainda não estão definidas *guidelines* para a indicação de CDI nestes doentes.

Prognóstico

O prognóstico da CT é muito favorável na grande maioria dos casos, com reversão completa dos sintomas e das alterações electrocardiográficas, normalização dos biomarcadores cardíacos e recuperação da função ventricular num período variável de dias a meses. Contudo, diversas complicações agudas foram já reportadas, incluindo insuficiência cardíaca aguda, choque cardiogénico, taquiarritmias auriculares e ventriculares, ruptura da parede livre do VE, formação de trombo apical e AVC subsequente. Logo, esta cardiomiopatia deverá ser considerada como uma possível causa de morte súbita cardíaca resultante de arritmia ou ruptura cardíaca em indivíduos sem doença cardíaca previamente estabelecida.

Para além dos factores potencialmente indicativos de mau prognóstico já mencionados, como o grau de diminuição da FEVE e a presença de obstrução da CSVE, outros factores como a idade, a presença de inversão da onda T no ECG, a existência de um *stress* físico precedente e níveis de proteína C-reativa elevados têm sido associados a um aumento do risco de complicações⁸.

No sentido de prever quais os doentes com CT mais susceptíveis a IC aguda, os investigadores da Mayo Clinic desenvolveram uma escala de risco para o desenvolvimento de IC, atribuindo um ponto a cada um dos factores que são significativos no momento da admissão (idade superior a 70 anos, presença de *stress* físico precipitante e FEVE inferior a 40%), sendo maior o risco de IC quanto maior a pontuação: um ponto está associado a 28% de risco; dois pontos a 58%; e três pontos a 85%⁷⁰.

Factor de risco	Pontuação
Idade > 70 anos	1
Presença de <i>stress</i> físico	1
FEVE < 40%	1

Pontuação	Risco de IC
1	28%
2	58%
3	85%

Tabela 2 - Escala de risco Mayo Clinic para Insuficiência cardíaca aguda na cardiomiopatia de Takotsubo.

Adaptado de: Madhavan M, Rihal CS, Lerman A, et al. (2011) Acute heart failure in apical ballooning syndrome (TakoTsubo/stress cardiomyopathy): clinical correlates and Mayo Clinic risk score. J Am Coll Cardiol 57:1400---3

Tem sido reportada uma taxa de mortalidade intra-hospitalar associada a esta síndrome de 2%, sendo os eventos adversos mencionados anteriormente os principais responsáveis por este valor.

Apesar de existirem poucos indicadores disponíveis sobre o risco de recorrência após um episódio de CT, a maioria dos dados publicados aponta para uma taxa de recorrência até 10%, nos primeiros anos^{48 71}.

Conclusão

Apesar de todo o estudo efectuado sobre a CT ao longo dos últimos anos, esta ainda permanece uma patologia pouco compreendida em muitos aspectos. Como tal, é uma entidade que merece investigação adicional, para um melhor entendimento da fisiopatologia subjacente e das interações complexas entre cérebro e coração, caracterização e identificação dos doentes de risco e desenvolvimento de estratégias que visem a prevenção desta condição. Para cumprir tais objectivos, seria importante obter um registo internacional que permitisse esclarecer muitas das dúvidas que permanecem e definir estratégias de orientação para esta síndrome cardiovascular única.

Referências Bibliográficas

- ¹ Sato H, Tateishi H, Uchida T, et al. (1990) Takotsubo type cardiomyopathy due to multivessel spasm. In: Kodama K, Haze K, Hon M, eds. Clinical aspect of myocardial injury: from ischaemia to heart failure. Tokyo, Japan: Kagakuhyouronsya 56-64.
- ² Elliott P, Andersson B, Arbustini E, et al. (2008) Classification of the cardiomyopathies: a position statement from the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial diseases. *European Heart Journal* 29:270---6.
- ³ Kurowski V, Kaiser A, von Hof K, Killermann DP, Mayer B, Hartmann F, Schunkert H, Radke PW (2007) Apical and midventricular transient left ventricular dysfunction syndrome (tako-tsubo cardiomyopathy): frequency, mechanisms, and prognosis. *Chest* 132:809–816.
- ⁴ Bybee KA, Prasad A, Barsness GW, Lerman A, Jaffe AS, Murphy JG, Wright RS, Rihal CS (2004) Clinical characteristics and thrombolysis in myocardial infarction frame counts in women with transient left ventricular apical ballooning syndrome. *Am J Cardiol* 94:343–346.
- ⁵ Ito, K, Sugihara, H, Kato, S, et al. (2003) Assessment of Takotsubo (ampulla) cardiomyopathy using ^{99m}Tc-tetrofosmin myocardial SPECT: comparison with acute coronary syndrome. *Ann Nucl Med* 15, 115-122.
- ⁶ Akashi, YJ, Nakazawa, K, Sakakibara, M, et al. (2004) 123I-MIBG myocardial scintigraphy in patients with “takotsubo” cardiomyopathy. *J Nucl Med* 45, 1121-1127.
- ⁷ Matsuoka, K, Okubo, S, Fujii, E, et al. (2003) Evaluation of the arrhythmogenicity of stress-induced “Takotsubo cardiomyopathy” from the time course of the 12-lead surface electrocardiogram. *Am J Cardiol* 92, 230-233.
- ⁸ Koulouris S, Pastromas S, Sakellariou D, et al. (2010) Takotsubo Cardiomyopathy: The “Broken Heart” Syndrome. *Hellenic J Cardiol* 51:451---7.
- ⁹ Facciorusso A, Vigna C, Amico C, Lanna P, Troiano G, Stanislao M, Valle G, Santoro T, Fanelli R (2009) Prevalence of Tako-Tsubo syndrome among patients with suspicion of acute coronary syndrome referred to our centre. *Int J Cardiol* 134: 255-259.
- ¹⁰ Shimizu M, Kato Y, Masai H, Shima T, Miwa Y (2006) Recurrent episodes of Takotsubo-like transient apical ballooning occurring in different regions: a case report. *J Cardiol*. 48:101–107.
- ¹¹ Madhavan M, Prasad A (2010) Proposed Mayo Clinic criteria for the diagnosis of Tako-Tsubo cardiomyopathy and long-term prognosis. *Herz* 35:240---4.
- ¹² Elesber AA, Prasad A, Lennon RJ et al. (2007) Four-Year Recurrence Rate And Prognosis Of The Apical Ballooning Syndrome. *J Am Coll Cardiol* 50: 448–52.

- ¹³ Cocco G, Chu D (2007) Stress-Induced Cardiomyopathy: A Review. *Eur J Int Med*, 18: 369–79.
- ¹⁴ Obón Azuara B, Ortas Nadal MR, Gutiérrez Cía I et al. (2007) Takotsubo cardiomyopathy: transient apical dysfunction of the left ventricle. *Med Intensiva* 31: 146–52.
- ¹⁵ Donohue D, Movahed MR (2005) Clinical Characteristics, Demographics and Prognosis of Transient Left Ventricular Apical Ballooning Syndrome. *Heart Fail Rev* 10: 311–16.
- ¹⁶ Hertting K, Krause K, Harle T, et al. (2006) Transient left ventricular apical ballooning in a community hospital in Germany. *Int J Cardiol* 112:282–8.
- ¹⁷ Abe Y, Kondo M (2003) Apical ballooning of the left ventricle: a distinct entity?. *Heart* 89:974–6.
- ¹⁸ Raddino R, Pedrinazzi C, Zanini G et al. (2008) Out-Of-Hospital Cardiac Arrest Caused By Transient Left Ventricular Apical Ballooning Syndrome. *Int J Cardiol* 128: e31–e33.
- ¹⁹ Soni A, LeLorier P (2005) Sudden Death in Nondilated Cardiomyopathies: Pathophysiology and Prevention. *Current Heart Failure Reports* 2: 118–23.
- ²⁰ Stollberger C, Sporn R, Skala K, et al. (2010) Assault-induced Takotsubo cardiomyopathy associated with persisting anterograde amnesia and myopathy. *Int J Legal Med* 124:467–70.
- ²¹ Zuhdi AS, Yaakob ZH, Sadiq MA, et al. (2011) Takotsubo cardiomyopathy in association with hyperthyroidism. *Medicina (Kaunas)* 47:219–21.
- ²² Sharkey SW, Windenburg DC, Lesser JR, et al. (2010) Natural history and expansive clinical profile of stress (tako-tsubo) cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 55(4):333.
- ²³ Taylor M, Amin A, Bush C (2011) Three-dimensional entertainment as a novel cause of takostubo cardiomyopathy. *Clin Cardiol* 34:678–80.
- ²⁴ Sharkey SW, Lesser JR, Garberich RF, Pink VR, Maron MS, Maron BJ (2012) Comparison of Circadian Rhythm Patterns in Tako-tsubo Cardiomyopathy Versus ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *Am J Cardiol*.
- ²⁵ Castillo Rivera AM, Ruiz-Bailén M, et al. (2011) Takotsubo cardiomyopathy--a clinical review. *Med. Sci. Monit* 17 (6): RA135-47.
- ²⁶ Yamasa T, Ikeda S, Ninomiya A et al. (2002) Characteristic Clinical Findings of Reversible Left Ventricular Dysfunction. *Intern Med* 41: 789–92.
- ²⁷ Sharkey SW, Lesser JR, Maron MS (2007) Stress Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 49: 921.

- ²⁸ Mitsuma W, Kodama M, Ito M et al. (2007) Serial Electrocardiographic Findings In Women With Takotsubo Cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 100: 106–9.
- ²⁹ Kurisu S, Inoue I, Kawagoe T et al. (2007) Documentation of Dynamic Electrocardiographic Changes Shortly After the Onset of Tako-Tsubo Cardiomyopathy. *Int J Cardiol* 119: 258–60.
- ³⁰ Kurisu S, Sato H, Kawagoe T et al. (2002) Tako-Tsubo-Like Left Ventricular Dysfunction With ST-Segment Elevation: A Novel Cardiac Syndrome Mimicking Acute Myocardial Infarction. *Am Heart J* 143: 448–55.
- ³¹ Ogura R, Hiasa Y, Takahashi T et al. (2003) Specific Findings of the Standard 12-Lead ECG in Patients with “Takotsubo” Cardiomyopathy: Comparison with the Findings of Acute Anterior Myocardial Infarction. *Circulation* 67: 687–90.
- ³² Segovia Cubero J, Pereira Moral R (2004) Transient apical ballooning syndrome: a transition towards adulthood. *Rev Esp Cardiol* 57: 194–97.
- ³³ Sharkey SW, Lesser JR, Menon M et al. (2008) 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* 101: 1723–28.
- ³⁴ Maréchaux S, Fornes P, Petit S et al. (2008) Pathology of Inverted Takotsubo Cardiomyopathy. *Cardiovasc Pathol* 17: 241–43.
- ³⁵ Bybee KA, Motietti A, Syed IS et al. (2007) Electrocardiography Cannot Reliably Differentiate Transient Left Ventricular Apical Ballooning Syndrome from Anterior ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *J Electrocardiol* 40: 38e1–6.
- ³⁶ Apple FS, Quist HE, Doyle PJ et al. (2003) Plasma 99th Percentile Reference Limits For Cardiac Troponin And Creatine Kinase MB Mass For Use With European Society Of Cardiology/American College Of Cardiology Consensus Recommendations. *Clin Chem* 49: 1331–36.
- ³⁷ Nef HM, Mollmann H, Akashi YJ, Hamm CW (2010) Mechanisms of stress (Takotsubo) cardiomyopathy. *Nat Rev Cardiol* 7:187-93.
- ³⁸ Lee PH, Song JK, Sun BJ, Choi HO, Seo JS, Na JO, Kim DH, Song JM, Kang DH, Kim JJ, Park SW (2010) Outcomes of patients with stress-induced cardiomyopathy diagnosed by echocardiography in a tertiary referral hospital. *J Am Soc Echocardiogr* 23:766-71.
- ³⁹ Prasad A, Dangas G, Srinivasan M, et al. (2014) Incidence and angiographic characteristics of patients With apical ballooning syndrome (takotsubo/stress cardiomyopathy) in the HORIZONS-AMI trial: an analysis from a multicenter,

international study of ST-elevation myocardial infarction. *Catheter Cardiovasc Interv* 83:343.

⁴⁰ Keith Medeiros, Mark J O'Connor, Catalin F Baicu, Timothy P Fitzgibbons, Peter Shaw, Dennis A Tighe, Michael R Zile, Gerard P Aurigemma (2014) Systolic and diastolic mechanics in stress cardiomyopathy. *Circulation* 129(16):1659-67.

⁴¹ Villareal R, et al. (2001) Aneoapical stunning and left ventricular outflow tract obstruction. *Mayo Clin Proc* 76:79.

⁴² Jun-Won Lee, MD and Jang-Young Kim, MD, PhD (2011) Stress-Induced Cardiomyopathy: The Role of Echocardiography. *J Cardiovasc Ultrasound* 19(1):7-12.

⁴³ Elesber AA, Prasad A, Bybee KA, et al. (2006) Transient cardiac apical ballooning syndrome: prevalence and clinical implications of right ventricular involvement. *J Am Coll Cardiol* 47: 1082-1083.

⁴⁴ Haghi D, Athanasiadis A, Papavassiliu T, et al. (2006) Right ventricular involvement in Takotsubo cardiomyopathy. *European Heart Journal* 27: 2433-2439.

⁴⁵ Haghi D, Suselbeck T, Borggrefe M (2007) Guidelines for Diagnosis of Takotsubo (Ampulla) Cardiomyopathy. *Circulation* 71: 1664.

⁴⁶ Yoshioka T, Hashimoto A, Tsuchihashi K, Nagao K, Kyuma M, Ooiwa H, et al. (2008) Clinical implications of midventricular obstruction and intravenous propranolol use in transient left ventricular apical ballooning (Tako-tsubo cardiomyopathy). *Am Heart J* 155: 526.e1-7.

⁴⁷ Ohba Y, Takemoto M, Nakano M et al. (2006) Takotsubo Cardiomyopathy with Left Ventricular Outflow Tract Obstruction. *Int J Cardiol* 107: 120–22.

⁴⁸ Sharkey SW, Lesser JR, Zenovich AG, et al. (2005) Acute and reversible cardiomyopathy provoked by stress in women from the United States. *Circulation* 111:472.

⁴⁹ Richard C (2011) Stress-related cardiomyopathies. *Ann Intensive Care* 1:39.

⁵⁰ Gianni M, Dentali F, Grandi AM, et al. (2006) Apical ballooning syndrome or takotsubo cardiomyopathy: a systematic review. *European Heart Journal* 27:1523---9.

⁵¹ Kassim TA, Clarke DD, Mai VQ, et al. (2008) Catecholamine-induced cardiomyopathy. *Endocr Pract* 14:1137.

⁵² Ako J, Sudhir K, Farouque HM, et al. (2006) Transient left ventricular dysfunction under severe stress: brain-heart relationship revisited. *Am J Med* 119:10.

⁵³ Madhavan M, Borlaug BA, Lerman A, et al. (2009) 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* 95:1436.

- ⁵⁴ Athanasiadis A, Vogelsberg H, Hauer B, et al. (2006) Transient left ventricular dysfunction with apical ballooning (takotsubo cardiomyopathy) in Germany. *Clin Res Cardiol* 95: 321---8.
- ⁵⁵ Meimoun P, Malaquin D, Benali T, et al. (2009) Transient impairment of coronary flow reserve in tako-tsubo cardiomyopathy is related to left ventricular systolic parameters. *Eur J Echocardiog* 10:265---70.
- ⁵⁶ Yoshida T, Hibino T, Kako N, Murai S, Oguri M, Kato K, Yajima K, Ohte N, Yokoi K, Kimura G (2007) A pathophysiologic study of tako-tsubo cardiomyopathy with F-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *European Heart Journal* 28:2598 – 2604.
- ⁵⁷ Elesber A, Lerman A, Bybee KA, Murphy JG, Barsness G, Singh M, Rihal CS, Prasad A (2006) Myocardial perfusion in apical ballooning syndrome correlate of myocardial injury. *Am Heart J* 152:469.e9 – 469.e13.
- ⁵⁸ Meimoun P, Malaquin D, Sayah S, Benali T, Luyckx-Bore A, Levy F, et al. (2008) The coronary flow reserve is transiently impaired in takotsubo cardiomyopathy: A prospective study using serial Doppler transthoracic echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 21:72-7.
- ⁵⁹ Lee J, Kim J, Youn Y, et al. (2010) Clinical characteristics and prognostic factors of stress-induced cardiomyopathy. *Korean Circ J* 40:277---82.
- ⁶⁰ Dorfman TA, Iskandrian AE, Aqel R (2008) An unusual manifestation of Tako-tsubo cardiomyopathy. *Clin Cardiol* 31:194-200.
- ⁶¹ Benarroch EE (1993) The central autonomic network: functional organization, dysfunction, and perspective. *Mayo Clin Proc* 68:988 –1001.
- ⁶² Lyon AR, Rees PSC, Prasad S, Poole-Wilson PA, Harding SE (2008) Stress (Takotsubo) cardiomyopathy—a novel pathophysiological hypothesis to explain catecholamine-induced acute myocardial stunning. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 5: 22-29.
- ⁶³ Ingo Eitel, Florian von, Knobelsdorff-Brenkenhoff, Peter Bernhardt, Iacopo Carbone, Kai Muellerleile, Annachiara Aldrovandi, Marco Francone, Steffen Desch, Matthias Gutberlet, Oliver Strohm, Gerhard Schuler, Jeanette Schulz-Menger, Holger Thiele, Matthias G. Friedrich (2011) Clinical Characteristics and Cardiovascular Magnetic Resonance Findings in Stress (Takotsubo) Cardiomyopathy. *JAMA* 306(3):277-286.
- ⁶⁴ Rotondi F, Manganelli F, Lanzillo T, Candelmo F, Di Lorenzo E, Marino L, Stanco G (2010) Tako-tsubo cardiomyopathy complicated by recurrent torsade de pointes in a patient with anorexia nervosa. *Intern Med* 49: 1133-1137.

- ⁶⁵ Ghosh S, Apte P, Maroz N, Broor A, Zeineh N, Khan IA (2009) Takotsubo cardiomyopathy as a potential cause of long QT syndrome and torsades de pointes. *Int J Cardiol* 136: 225-227.
- ⁶⁶ Rotondi F, Manganelli F (2013) Takotsubo cardiomyopathy and arrhythmic risk: the dark side of the moon. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 17(1):105-11.
- ⁶⁷ Guevara R, Aguinaga-Meza M, Hazin MI et al. (2007) Takotsubo Cardiomyopathy Complicated With Acute Pericarditis And Cardiogenic Shock. *J Natl Med Assoc* 99: 281–83.
- ⁶⁸ Akashi YJ, Goldstein Ds, Barbaro G, Ueyama T (2008) Takotsubo cardiomyopathy: a new form of acute, reversible heart failure. *Circulation* 118: 2754-2762.
- ⁶⁹ Bielecka-Dabrowa A, Mikhailidis DP, Hannam S et al. (2010) Takotsubo cardiomyopathy-The current state of knowledge. *Int J Cardiol* 142: 120–25.
- ⁷⁰ Madhavan M, Rihal CS, Lerman A, et al. (2011) Acute heart failure in apical ballooning syndrome (TakoTsubo/stress cardiomyopathy): clinical correlates and Mayo Clinic risk score. *J Am Coll Cardiol* 57:1400---3.
- ⁷¹ Bybee KA, Kara T, Prasad A, Lerman A, Barsness G, Wright RS, Rihal C (2004) Transient left ventricular apical ballooning: a syndrome that mimics ST-segment elevation myocardial infarction. *Ann Intern Med* 141: 858–865.

Anexos

Anexo 1 - Exemplos de diferentes doenças que causam cardiomiopatias.

	HCM	DCM	ARVC	RCM	Unclassified
Familial	Familial, unknown gene Sarcomeric protein mutations β myosin heavy chain Cardiac myosin binding protein C Cardiac troponin I Troponin-T α-tropomyosin Essential myosin light chain Regulatory myosin light chain Cardiac actin α-myosin heavy chain Titin Troponin C Muscle LIM protein Glycogen storage disease (e.g. Pompe; PRKAG2, Forbes', Danon) Lysosomal storage diseases (e.g. Anderson–Fabry, Hunter's) Disorders of fatty acid metabolism Carnitine deficiency Phosphorylase B kinase deficiency Mitochondrial cytopathies Syndromic HCM	Familial, unknown gene Sarcomeric protein mutations (see HCM) Z-band Muscle LIM protein TCAP Cytoskeletal genes Dystrophin Desmin Metavinculin Sarcoglycan complex CRYAB Epicardin Nuclear membrane Lamin A/C Emerin Mildly dilated CM Intercalated disc protein mutations (see ARVC) Mitochondrial cytopathy	Familial, unknown gene Intercalated disc protein mutations Plakoglobin Desmoplakin Plakophilin 2 Desmoglein 2 Cardiac ryanodine receptor (RyR2) Transforming growth factor-β3 (TGFβ3)	Familial, unknown gene Sarcomeric protein mutations Troponin I (RCM +/- HCM) Essential light chain of myosin Familial amyloidosis Transthyretin (RCM + neuropathy) Apolipoprotein (RCM + nephropathy) Desminopathy Pseudoxanthoma elasticum Haemochromatosis Anderson–Fabry disease Glycogen storage disease	Left ventricular non-compaction Barth syndrome Lamin A/C ZASP α-dystrobrevin
Non-familial	Obesity Infants of diabetic mothers Athletic training Amyloid (AL/prealbumin)	Myocarditis (infective/toxic/immune) Kawasaki disease Eosinophilic (Churg Strauss syndrome) Viral persistence Drugs Pregnancy Endocrine Nutritional — thiamine, carnitine, selenium, hypophosphataemia, hypocalcaemia Alcohol Tachycardiomyopathy	Inflammation?	Amyloid (AL/prealbumin) Scleroderma Endomyocardial fibrosis Hyper eosinophilic syndrome Idiopathic Chromosomal cause Drugs (serotonin, methysergide, ergotamine, mercurial agents, busulfan) Carcinoid heart disease Metastatic cancers Radiation Drugs (anthracyclines)	Tako Tsubo cardiomyopathy

Retirado de: Elliott P, Andersson B, Arbustini E, et al. (2008) Classification of the cardiomyopathies: a position statement from the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial diseases. European Heart Journal 29:270–6.

Legenda: ARVC, arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy; DCM, dilated cardiomyopathy; HCM, hypertrophic cardiomyopathy; RCM, restrictive cardiomyopathy.