

UNIVERSIDADE FEDERAL DO MARANHÃO
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
CURSO DE MEDICINA

NATASHA LIMA MONTEIRO

CARDIOMIOPATIA DE TAKOTSUBO: UMA REVISÃO INTEGRATIVA

São Luís

2018

NATASHA LIMA MONTEIRO

CARDIOMIOPATIA DE TAKOTSUBO: UMA REVISÃO INTEGRATIVA

Monografia apresentada ao Curso de Medicina da Universidade Federal do Maranhão como pré-requisito para conclusão do curso e obtenção do título de Médica.

Orientador: Prof. Dr. Francisco das Chagas Monteiro Júnior

São Luís

2018

Ficha gerada por meio do SIGAA/Biblioteca com dados fornecidos pelo(a) autor(a).
Núcleo Integrado de Bibliotecas/UFMA

LIMA MONTEIRO, NATASHA. CARDIOMIOPATIA DE TAKOTUSBO:
UMA REVISÃO INTEGRATIVA / NATASHA LIMA MONTEIRO. - 2018.
53 f.

Orientador(a): FRANCISCO DAS CHAGAS MONTEIRO JÚNIOR.
Curso de Medicina, Universidade Federal do Maranhão,
SÃO LUÍS- MA, 2018.

1. Cardiomiopatia de Takotsubo. 2. Revisão
Integrativa. 3. Síndrome Coronariana Aguda. I. DAS
CHAGAS MONTEIRO JÚNIOR, FRANCISCO. II. Título.

NATASHA LIMA MONTEIRO

CARDIOMIOPATIA DE TAKOTSUBO: UMA REVISÃO INTEGRATIVA

Aprovado em: ___/___/___

BANCA EXAMINADORA

Professor Dr. Francisco das Chagas Monteiro Júnior (orientador)

Professora Dr^a Jacira do Nascimento Serra

Professora Dr^a Maria do Carmo Lacerda Barbosa

Kaile de Araújo Cunha

Médico Clínico Geral, especialista em Medicina Intensiva, Medicina de Urgência
Neurointensivismo

RESUMO

Esta revisão integrativa tem como objetivo identificar aspectos relativos à epidemiologia, contexto histórico, apresentação clínica, achados laboratoriais e imagiológicos, mecanismos fisiopatológicos, meios diagnósticos, conduta e prognóstico referentes a Cardiomiopatia de Takotsubo (CMT), por meio de pesquisa eletrônica na base de dados do PubMed. A CMT é uma síndrome definida pela disfunção cardíaca, geralmente de caráter agudo e transitório, que mimetiza clinicamente a síndrome coronariana aguda. Além da dor precordial, a CMT causa elevação frequente, porém modesta, da troponina e também pode causar alterações do traçado eletrocardiográfico, com elevação do segmento ST. Esses achados ocorrem ainda nas primeiras 12 horas após o início das manifestações clínicas. Ao contrário da síndrome coronariana aguda (SCA), na CMT não há evidência de doença coronariana obstrutiva ou de ruptura aguda de uma placa ateromatosa, demonstráveis angiograficamente, e a imagem característica é a de uma discinesia médio-apical do ventrículo esquerdo, que reverte em poucos dias. O gatilho mais comum é o estresse de origem emocional, acometendo principalmente mulheres na pós-menopausa. O tratamento é individualizado e tem como prioridade o suporte clínico, tendo em vista o seu caráter de resolução espontânea. Além do suporte, a conduta se volta para as particularidades das possíveis complicações presentes na CMT.

PALAVRAS CHAVE: Cardiomiopatia de Takotsubo. Síndrome Coronariana Aguda.

Revisão Integrativa.

ABSTRACT

This integrative review aims to identify aspects related to the epidemiology, historical context, clinical presentation, laboratory and imaging findings, pathophysiological mechanisms, diagnostic means, conduct and prognosis related to Takotsubo Cardiomyopathy (CMT), through electronic database search of PubMed. The CMT is a syndrome defined by cardiac dysfunction, usually of an acute and transient nature, that clinically mimics acute coronary syndrome. In addition to precordial pain, CMT causes frequent but modest elevation of troponin and may also cause changes in the electrocardiographic trajectory, with elevation of the ST segment. These findings still occur within the first 12 hours after the onset of clinical manifestations. Contrary to acute coronary syndrome (ACS), there is no evidence of obstructive coronary disease or acute rupture of an atheromatous plaque, which can be demonstrated angiographically, and the characteristic image is that of a mid-apical dyskinesia of the left ventricle, which reverts in a few days. The most common trigger is the stress of emotional origin, especially affecting postmenopausal women. The treatment is individualized and has as its priority the clinical support, in view of its spontaneous resolution nature. In addition to the support, the conduct turns to the particularities of the possible complications present in CMT.

KEYWORDS: Takotsubo Cardiomyopathy. Acute Coronary Syndrome. Integrative Review

Que sejamos sensíveis com as dores descritas pelos nossos pacientes. Não só as de origem física, fisiologicamente explícita, mas, também, aquelas de origem emocional

AGRADECIMENTOS

Aos meus familiares e amigos que acompanharam, mesmo que à distância, essa caminhada árdua; que torceram por cada passo dado e pelas batalhas vencidas.

À minha mãe, Ana Helena, meu verdadeiro alicerce, minha guerreira. Mulher esta que não pestanejou quanto a minha capacidade e persistiu nos meus sonhos quando nem eu mais acreditava. Que suportou a distância e a saudade; que me apoiou, ainda que apreensiva, a galgar rumo ao desconhecido.

Ao meu pai, José Auri, que me ensinou o sentido de ser paciente, compreensiva e sensível quanto aos entendimentos referentes a desordens de origem psiquiátrica.

À minha avó, Maria Lima, pelos ensinamentos, pelas palavras de apoio, carinho e mimos que só vó sabe proporcionar.

À minha avó, Jovelina (in memoriam), pelo conforto e acalanto. Por me observar de longe e me cobrir com seu manto de orações e proteção.

À Zaira Letícia, minha afilhada, por me apresentar um mundo sobre o seu olhar infantil, doce e inocente.

À Isabella Ramos, minha amiga e companheira, que me proporcionou inúmeras felicidades, carinho e amor.

Aos meus amigos queridos, família agraciada durante a graduação, Raquel Morales, Rogério Logrado, Luiz Bueno, Letícia Melo, Raimundo Júnior, Ivanise Borges, Rayana Gabriela e Einart Guedes, que fizeram da minha estadia nesta cidade mais acolhedora.

Ao meu querido orientador, Francisco Monteiro, que me acolheu no último momento com toda a sua paciência e anseio em somar e apoiar na construção deste projeto.

À Universidade Federal do Maranhão e aos prezados discentes dessa instituição, meu muito obrigada pela formação acadêmica e pela construção de um olhar mais humano.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1	Classificação das cardiomiopatias	17
Figura 2	Cardiomiopata de Takotsubo (CMT). Ventrículo esquerdo abaulado em região apical e hipercinético em região basal	18
Figura 3	Fatores de risco para CMT.....	23
Figura 4	Exemplos de estressores emocionais e físicos que desencadeiam a CMT	24
Figura 5	Principal teoria aceita para fisiopatologia da CMT	27
Figura 6	Agrupamento dos adrenorreceptores cardíacos com representação esquemática das diferenças regionais em resposta ao excesso de catecolaminas e hiperatividade do sistema nervoso simpático	28
Figura 7	Estratificação de risco da CMT	38

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Características basais dos pacientes com CMT	21
Tabela 2	Comorbidades frequentemente encontradas no indivíduo com CMT.....	22
Tabela 3	História progressiva de doença psiquiátrica na CMT	25
Tabela 4	Características clínicas	30

LISTA DE ABREVIATURAS

CMT	Cardiomiopatia de Takotsubo
DPOC	Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica
ECG	Eletrocardiograma
FEVE	Fração de Ejeção Ventricular Esquerda
hiPSC-CMs	Células Estaminais Pluripotentes Induzidas por Cardiomiócitos Humanos
RNMC	Ressonância Nuclear Magnética Cardíaca
ROS	Espécies Reativas de Oxigênio
VE	Ventrículo Esquerdo

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	11
2 JUSTIFICATIVA	14
3 METODOLOGIA.....	15
4 REVISÃO LITERÁRIA.....	16
4.1 Definição	16
4.2 Histórico	17
4.3 Epidemiologia	20
4.4 Fatores de risco	21
4.5 Fisiopatologia.....	26
4.6 Quadro Clínico	29
4.7 Aspectos Eletrocardiográficos.....	30
4.8 Os Biomarcadores de Necrose Cardíaca	32
4.9 Achados Imagiológicos.....	32
4.10 Diagnóstico	35
4.11 Tratamento durante a fase aguda e em longo prazo	37
4.12 Prognóstico	41
5 CONSIDERAÇÕES FINAIS	42
REFERÊNCIAS.....	43
APENDICE A - Dados quanto aos tratamentos já utilizados durante a fase aguda e crônica da CMT	50
APÊNDICE B – Dados em relação a sobrevida em longo prazo dos pacientes com CMT	53

1 INTRODUÇÃO

A Cardiomiopatia de Takotsubo (CMT) é uma síndrome definida pela ocorrência de disfunção miocárdica, geralmente de caráter agudo e transitório, que mimetiza clinicamente a síndrome coronariana aguda. Além da dor precordial, a CMT causa elevação frequente, embora modesta, da troponina e também pode levar a alterações do traçado eletrocardiográfico, com elevação do segmento ST. Esses achados ocorrem ainda nas primeiras 12 horas após o início da apresentação clínica.

Até a década de oitenta, esta síndrome era confundida com uma síndrome coronariana aguda (SCA). Porém, com o advento de métodos de imagem diagnóstica precoce, como a ventriculografia, a ecocardiografia e a ressonância magnética cardíaca se pôde observar que, em alguns casos, não se tratava de uma SCA. A imagem da CMT evidencia uma disfunção do ventrículo esquerdo, de caráter transitório, com uma variedade de anormalidades no movimento da parede, apresentando um padrão bizarro de hipocinesia ou acinesia apical e/ou mesoventricular extensa, com a base do ventrículo esquerdo preservada ou hiper cinética, tomando a forma que nomeou a síndrome, a forma em takotsubo (C. TEMPLIN et al, 2015). Takotsubo é uma palavra de origem japonesa que significa armadilha para capturar polvos, que tem a conformação de um vaso com boca estreita e o fundo largo e arredondado (SATO H. et al, 1991).

A associação da imagem atípica encontrada no ventrículo, sem evidência de doença obstrutiva coronariana ou de ruptura aguda de placa ateromatosa demonstrável à angiografia, com a presença de alterações no traçado eletrocardiográfico ou aumento dos biomarcadores de necrose miocárdica, na ausência de feocromocitoma ou miocardite, confere o diagnóstico de CMT (M. MADHAVAN; A. APRASAD, 2010).

A etiologia exata da CMT ainda permanece incerta. No entanto, estudos recentes têm apontam o estresse de origem emocional (relacionado a conflitos de relacionamento ou financeiro, medo ou sofrimento, por exemplo) como um gatilho para desencadear a cardiomiopatia, por levar, de forma brusca, a aumento na concentração de catecolamina circulante. Essa elevação aguda causaria uma estimulação cardíaca adrenérgica excessiva, ocasionando vasoespasma da vasculatura epicárdica, atordoamento miocárdico, principalmente do ventrículo esquerdo, e efeito tóxico direto das catecolaminas sobre os miócitos (LYON, A. R. et

al, 2016; SHARKEY S.W.; LESSER J.R.; MARON B.J. 2011). Há, ainda, relatos na literatura relacionando overdose de adrenalina e uso excessivo de drogas ilícitas, como a cocaína, metanfetamina e fenilefrina, com casos de CMT (FASOLINO, 2013).

Além dos estressores emocionais, a literatura relata os estressores físicos também como potenciais fatores causais. Entre estes, foram descritos a cirurgia, o câncer, a quimioterapia e o acidente vascular cerebral (GRIFFIN; LOGUE, 2009; SHARKEY S.W.; LESSER J.R.; MARON B.J. 2011; TOMICH E.; LUERSSEN E.; KANG C, 2012). Exacerbações de uma doença médica crônica e a permanência em uma unidade de terapia intensiva também foram relatados como fatores de risco. Porém, deve-se ressaltar que a ausência de gatilho precedente, seja emocional ou físico, não exclui o diagnóstico da CMT (CITRO R. et al, 2008). O grupo mais acometido pela CMT tem sido o de mulheres na pós-menopausa, com prevalência superior a 70% (ABHISHEK DESHMUKH et al, 2012).

O tratamento na fase aguda dá-se, fundamentalmente, pelo suporte clínico, com estabilização do quadro, e monitorização por, pelo menos, 24 horas. A terapêutica é individualizada e depende das complicações, que se encontram presentes em 20% dos pacientes, sendo o edema pulmonar, o choque cardiogênico e as arritmias as mais comuns (MADIAS C. et al, 2011; C. TEMPLIN et al, 2015). O uso de beta-bloqueador, ao contrário da intuição lógica, não mostrou benefícios na mortalidade após o primeiro ano do evento. Em contrapartida, tanto o bloqueador do receptor da angiotensina como o inibidor da enzima conversora de angiotensina diminuíram a incidência de morbimortalidade após o primeiro ano do evento, possivelmente devido à redução da atividade simpática através do sistema renina-angiotensina ou ao efeito anti-inflamatório no miocárdio (C. TEMPLIN et al, 2015).

Em pacientes com recorrências desencadeadas por estressores emocionais ou que sofram com distúrbios neuropsiquiátricos, a resposta psicológica aos gatilhos emocionalmente estressantes pode ser um alvo terapêutico a ser trabalhado (LAFFERTY C.J. et al, 2017).

A CMT está incluída entre as cardiomiopatias não classificadas, forma não familiar, segundo a classificação proposta em 2007 pela Sociedade Europeia de Cardiologia. 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 congênita, suficientes para causarem a alteração observada (PERRY ELLIOTT et al, 2007).

2 JUSTIFICATIVA

Esta pesquisa, de caráter exploratório, visa elaborar uma revisão integrativa sobre a CMT com o objetivo de fomentar questionamentos quanto à fisiopatologia e também sobre a dificuldade diagnóstica no momento inicial da apresentação clínica, tendo em vista que a CMT é pouco considerada em casos de precordialgia devido à baixa incidência e por seu diagnóstico ser dado através de exames invasivos. Ademais, visa discutir a respeito da abordagem terapêutica na fase aguda e a longo prazo, segundo as recomendações científicas contemporâneas, e ainda estimular trabalhos futuros que promovam uma maior discussão sobre o tema, ainda pouco conhecido.

3 METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão integrativa, realizada através da ferramenta de pesquisa eletrônica na base de dados do PubMed de artigos relevantes publicados com texto completo disponível.

Para que os artigos se adequem ao estudo, devem remeter à CMT e fornecer dados relativos à epidemiologia, contexto histórico, apresentação clínica, achados laboratoriais e imagiológicos, mecanismos fisiopatológicos, meios diagnósticos, conduta e prognóstico desta patologia, para dar início a revisão integrativa.

4 REVISÃO LITERÁRIA

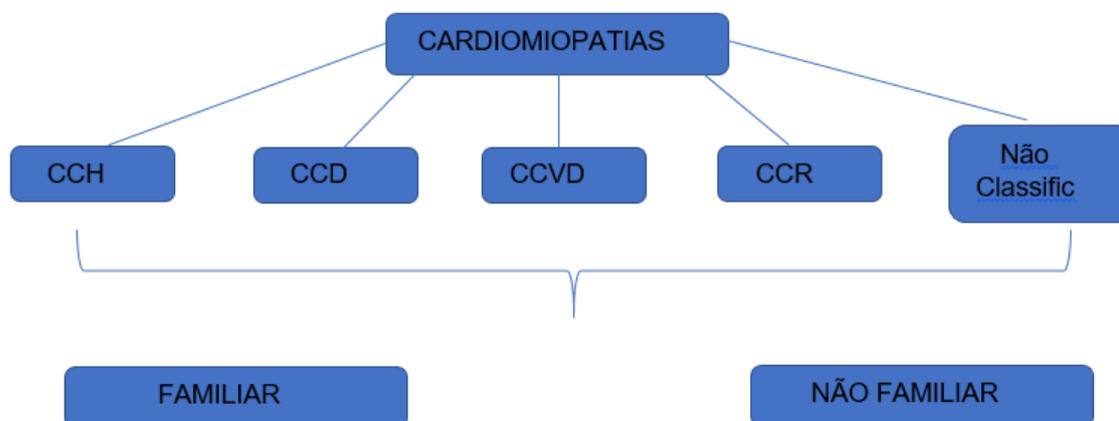
4.1 Definição

As cardiomiopatias foram originalmente definidas como transtornos miocárdicos primários idiopáticos e transtornos de etiologia conhecida ou secundárias a alguma disfunção sistêmica. Porém, com advento de novos estudos que levaram ao conhecimento fisiopatológico das cardiomiopatias, inicialmente idiopáticas, tornou-se cada vez mais laborioso distinguir os distúrbios da musculatura cardíaca primários e secundários (MARON B.J. et al, 2006).

Devido a essas dificuldades em conseguir distinguir os distúrbios da musculatura cardíaca, a Sociedade Europeia de Cardiologia definiu as cardiomiopatias como condições onde a musculatura cardíaca se encontra estruturalmente e funcionalmente anormal na ausência de doença arterial coronariana, hipertensão arterial, doença valvar ou doença cardíaca congênita, capazes de causar a anormalidade miocárdica observada (PERRY ELLIOTT et al, 2007).

As cardiomiopatias são ordenadas em fenótipos morfológicos e funcionais específicos, como cardiomiopatia hipertrófica, cardiomiopatia dilatada, cardiomiopatia arritmogênica do ventrículo direito, cardiomiopatia restritiva e cardiomiopatias não classificáveis. Estes fenótipos são, então, subclassificados em formas familiares, que se referem à ocorrência em mais de um membro da família da mesma doença ou de um fenótipo que é ou poderia ser causado pela mesma mutação gênica, e não familiares, quando ocorrem de forma isolada, sem acometimento de demais membros da família (PERRY ELLIOTT et al, 2007). A CMT está incluída entre as cardiomiopatias não classificadas, forma não familiar (figura 1).

Figura 1 - Classificação das cardiomiopatias



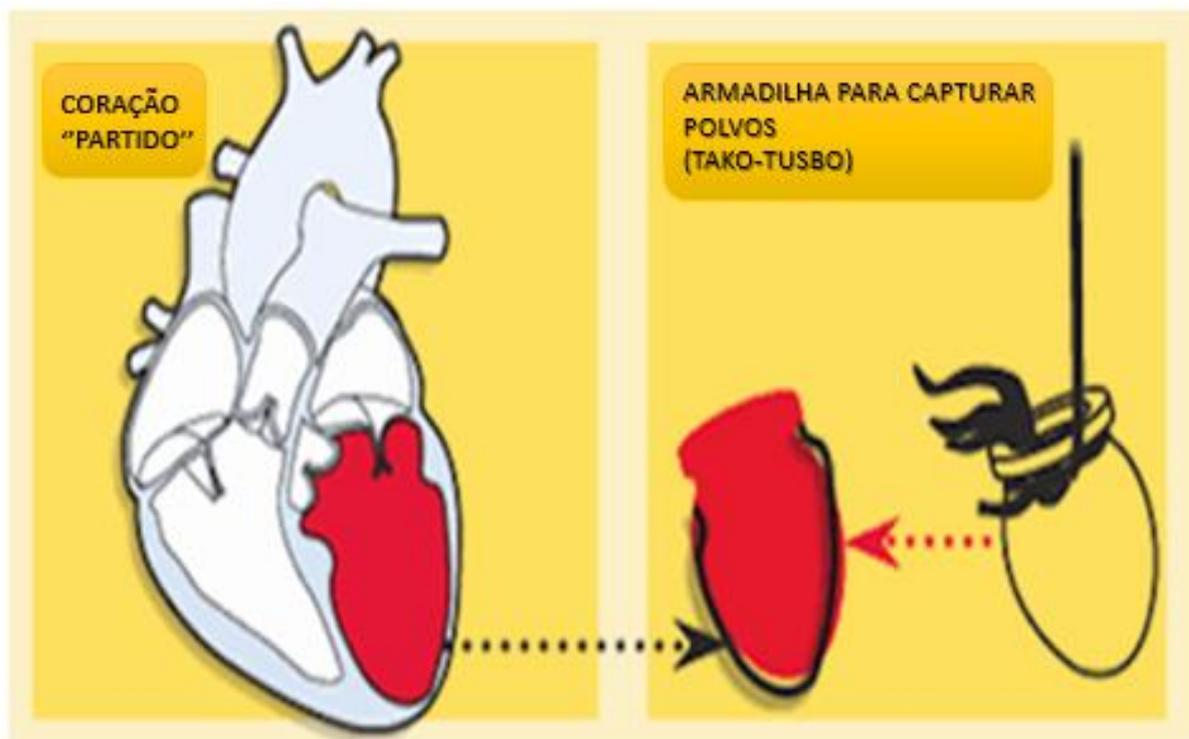
CCH: cardiomiopatia hipertrófica. CCD: cardiomiopatia dilatada. CCVD: cardiomiopatia arritmogênica do ventrículo direito. CCR: cardiomiopatia restritiva. E cardiomiopatias não classificáveis.
 Fonte: ELLIOTT, Perry et al (2007). Traduzido e modificado

4.2 Histórico

No início da década de 90, a CMT foi descrita pela primeira vez no Japão, quando foram observadas características imagiológicas atípicas de cinco pacientes que apresentaram precordialgia com elevação dos marcadores de necrose miocárdica, disfunção isquêmica prolongada e alterações eletrocardiográficas sugestivas de SCA. No entanto, ao estudo coronariano, não haviam lesões coronarianas obstrutivas (SATO H. et al, 1991).

A denominação desta síndrome deveu-se ao aspecto peculiar verificado na ventriculografia desses pacientes, onde foi observado um ventrículo esquerdo (VE) abaulado durante a sístole, assemelhando-se a um takotsubo (tako= polvo; tsubo= pote), armadilha para capturar polvo (figura 2), em virtude da acinesia nos seus segmentos apical, septal e anterolateral com hipercinesia em suas porções basais (SATO H. et al, 1991).

Figura 2 - Cardiomiopata de Takotsubo: Ventriculo esquerdo abaulado em região apical e hipercinético em região basal



Fonte: REZAI, Salim (2013). Traduzido e modificado

A CMT foi, de fato, intitulada por Sato na década de 90. Porém, deve-se ressaltar que há estudos e relatos anteriores a esse, nos quais eram utilizados termos que hoje são sinônimos de Takotsubo, como síndrome do coração partido, cardiomiopatia induzida por estresse e síndrome do balonamento apical (SHAMS Y-HASSAN; KEITA YAMASAKI, 2012).

Poucas foram as lendas que tiveram tamanha popularidade como as que associavam morte à ocorrência de emoções exacerbadas. Ainda em épocas remotas, o excesso de raiva sofrido pelo Imperador Nerva (30dC- 98dC), durante uma audiência privada, foi apontado como a causa da sua morte. A morte súbita do Papa Inocêncio IV (1195 dC- 1254dC) também foi atribuída aos efeitos lúgubres da derrota de seu exército pelo seu inimigo Manfred (SWEETSER W. 1843).

Até mesmo entre os médicos, ao longo dos séculos, a morte súbita em razão da tristeza foi de ampla aceitação, como visto em escrituras médicas dos séculos XVIII e XIX (ABELARD SCHUMAN, 1967). Um dos exemplos bem conhecidos, extraído da literatura médica do século XVIII, diz respeito ao cirurgião John Hunter, que chegou a profetizar a razão de seu falecimento ao proferir “minha vida está nas mãos de

qualquer canalha que queira me aborrecer e contrariar” (MAJOR R. H. 1954). Aos 65 anos, Hunter, que já sofria de angina pectoris, durante uma reunião no hospital em que trabalhava, envolveu-se em uma discussão sobre quem seria seu sucessor. A discussão tornou-se exaltada, levando-o a óbito em decorrência de um infarto agudo do miocárdio de caráter fulminante (MAJOR R. H. 1954).

Mais recentemente, em 1959, foram relatados alguns aspectos epidemiológicos relacionados ao estado civil dos indivíduos. No estudo em questão, foi notada uma maior prevalência de óbito, em todas as faixas etárias, em indivíduos viúvos, solteiros e divorciados, quando comparados a indivíduos casados, e que havia um risco particularmente alto de mortalidade em viúvas jovens (KRAUS; LILIENFELD, 1959). Porém, tais resultados não foram considerados contundentes devido à possível interferência de fatores externos, como, por exemplo, uma doença de origem infecciosa mútua, perda de cuidados interpessoais após falecimento do cônjuge e ambiente de moradia desfavorável (YOUNG; BENJAMIN; WALLIS, 1963).

Devido à necessidade de novos estudos nesse campo, em 1967, Lutkins e Rees expuseram os resultados de sua pesquisa sobre a taxa de mortalidade associada ao estado de luto, envolvendo indivíduos residentes em uma área rural de Llanidloes, no País de Gales. Eles constataram que 4,8% dos indivíduos do estudo faleceram dentro de um ano após a morte de seus familiares próximos, o que foi considerado estatisticamente significativo ($p = 0,001$), indicando que o luto trouxe um aumento considerável de risco de mortalidade nos indivíduos com laços afetivos. Essas pessoas que vieram a óbito, após o luto, eram, em média, um pouco mais jovens do que os familiares que faleceram, e morreram em uma idade mais precoce do que o esperado para a comunidade em que viviam. Após o primeiro ano de luto, as taxas de mortalidade caíram bruscamente (LUTKINS; REES, 1967).

Contudo, apenas em 1986 foi documentado o primeiro caso clínico, devidamente registrado e investigado por estudo de imagem, de síndrome do coração partido, relatado quatro anos antes do termo Takotsubo ter sido introduzido. O fato descrito ocorreu no Hospital de Massachusetts, onde uma mulher aparentemente saudável, com idade de 44 anos, apresentou um quadro clínico compatível com o de um infarto agudo do miocárdio (IAM), pouco tempo depois de ter recebido a notícia do suicídio de seu filho. Houve elevação dos marcadores de necrose miocárdica e, à ventriculografia, foi observado um ventrículo peculiar com a parede contraindo de forma normal na região apical, porém, com hipercinesia na região basal e se

apresentando acinético na região média. Já, à angiografia coronária, não foram observadas lesões capazes de ocasionar a contratilidade atípica do ventrículo esquerdo. A disfunção ventricular esquerda, no entanto, mostrou-se reversível (CASE RECORDS OF THE MASSACHUSETTS GENERAL HOSPITAL, 1989). A apresentação clínica do caso, o estudo da imagem cardíaca e o curso clínico da doença, com reversibilidade da disfunção ventricular esquerda, foram condizentes com a CMT, desencadeada por estresse emocional.

Finalmente, a Associação Americana do Coração reconheceu, em 2006, a CMT como um tipo de cardiomiopatia adquirida (M.N. PETERS, P. GEORGE, A.M. IRIMPEN, 2015).

4.3 Epidemiologia

A prevalência da CMT ainda não está bem determinada devido à dificuldade do diagnóstico em razão da suspeição primária presumida de SCA. Estudos realizados nos Estados Unidos demonstraram a presença de CMT em 1% a 2,2% dos indivíduos internados com suspeita de SCA (KUROWSKI et al, 2007; BYBEE A. K. et al, 2004). No Japão, três estudos apresentaram uma frequência que variava de 1,7% a 2,2% de CMT em indivíduos previamente diagnosticados com SCA (ITO K. et al, 2003; MATSUOKA K. et al, 2003). Já na Itália, a prevalência aumentou para 4,87% de CMT dos casos previamente suspeitos de SCA (FACCIORUSSO et al, 2007).

No Brasil, das 1405 cineangiocoronariografias realizadas entre os anos 2007 a 2012 no Serviço de Hemodinâmica da Santa Casa de Misericórdia de Ponta Grossa, Paraná, que correspondiam a casos presumidos de SCA, apenas 24 (1,70%) eram, na verdade, CMT (HOEKSTRA et al, 2014). No ano de 2016, dos 1147 prontuários analisados no Hospital de Messejana de Fortaleza, Ceará, que apresentaram inicialmente diagnóstico presumido de SCA, foi constatada a presença de nove pacientes (0,78%) com CMT (PEREIRA, M. S. et al, 2017).

O maior estudo de coorte sobre a CMT, realizado nos Estados Unidos, com dados provenientes da Nationwide Inpatient Sample (NIS), demonstrou que a CMT foi responsável por 0,02% de todas as internações nos EUA durante o ano de 2008. No estudo, dos 6837 pacientes identificados com diagnóstico de CMT, 6178 (90,4%) eram mulheres e 660 (9,6%), homens. A faixa etária mais acometida foi a de 65 a 79 anos, conforme demonstrado na tabela 1. Quanto à raça, os brancos apresentavam uma

maior frequência quando comparados aos negros, hispânicos e asiáticos. Também foi observada uma associação no que diz respeito a idade e o sexo, visto que mulheres com idade igual ou superior a 55 anos apresentavam 4,8 vezes mais chances de desenvolver CMT quando comparadas àquelas com menos de 55 anos, e 10,5 vezes mais chances de desenvolver a CMT quando comparadas a homens com idade igual ou superior a 55 anos. Em homens, a associação entre a ocorrência da síndrome e a idade não foi significativa (ABHISHEK DESHMUKH et al, 2012).

Tabela 1 - Características basais dos pacientes com CMT

Autor	Indivíduos com CMT diagnosticados previamente com SCA %	Idade	SEXO	
			F	M
ITO K. et al, 2003	Dos 573 com diagnóstico inicial de SCA, 10 (1,74%) preencheram os critérios de CMT	66,1 (DP8.5)	F 7 (70%)	M 3 (30%)
MATSUOKA K. et al, 2003	Dos 450 pacientes submetidos a ventriculografia e angiografia, 10 (2,2%) preencheram os critérios de CMT	67,9 (DP 8.)	F 9 (90%)	M 1 (10%)
FACCIORUSSO et al, 2007	Dos 84 pacientes com diagnóstico prévio de SCA, 4 (4,7%) preencheram os critérios de CMT	65.5 (DP 8.48)	F 3 (75%)	M 1 (25%)
KUROSWSKI et al, 2007	Dos 2094 com diagnóstico prévio de SCA, apenas 35 (1,2%) preencheram os critérios de CMT	72 (DP 9)	F 33 (94%)	M 2 (6%)
ABHISHEK DESHMUKH et al, 2012	Do banco de dados de 33,506,402 com diagnóstico prévio de SCA, 6.837 preencheram os critérios de CMT	<p>Maioria dos casos tinha entre 66- 80</p> <p>Mulheres > 55 anos tiveram 4,8 vezes (IC95% 4,2-5,6) mais chances de desenvolver CMT quando comparadas com mulheres < 55 e 10.7 mais chances (95% CI 8.5-13.4) quando comparadas a homens da mesma faixa etária</p>	F 660 (9,7%)	M 6178 (90,4%)
HOEKSTRA et al, 2014	Dentre as 1405 cineangiocoronariografias realizadas, com caso suspeito de SCA, foram encontrados 24 (1,7%) casos de CMT	55,16 (DP 13.62)	F 17 (71%)	M 7 (29%)
PEREIRA et al, 2017	Dentre os 1147 prontuários analisados de pacientes com diagnóstico presumido de SCA, 9 (0,78%) pacientes preencheram os critérios para CMT	60,7 (95% IC, 42 - 78)	F 8 (88,8%)	M 1 (8,7%)

F: feminino. M: Masculino. DP: desvio padrão. IC intervalo de confiança

4.4 Fatores de risco

Os reais motivos dessa predominância da CMT em mulheres ainda não estão bem claros, porém vários estudos prospectivos demonstraram que mulheres,

principalmente menopausadas, são o grupo mais acometido pela doença. A proporção das mulheres acometidas pela CMT tem variado de 70% a 96% (SHARKEY et al, 2010; HERTTING et al, 2006; HOEKSTRA et al, 2014).

Pode-se observar, também, na literatura, um considerável desenvolvimento da CMT em pacientes internados em unidades de terapia intensiva, sendo diagnosticada em 64% dos pacientes com sepse (JAE- HYEONG PARK et al, 2005).

As comorbidades mais frequentemente encontradas nos indivíduos com CMT, no Brasil, foram hipertensão arterial sistêmica (33,3% - 75%), diabetes mellitus tipo 2 (55,6% - 12,5%), dislipidemia (22,2% - 16,7%) e tabagismo (22,2% - 20,8%) (PEREIRA, M. S. et al, 2017; HOEKSTRA et al, 2014). Há, ainda, uma prevalência de comorbidades de risco cardiovascular com frequência semelhante à observada em pacientes com SCA (CLAIRE RAPHAEL; PRAPA KANAGARATNAM; DARREL P.; FRANCIS, 2010). História progressiva de doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) e asma brônquica também foram encontradas em indivíduos com CMT, a prevalência foi de 44% (HERTTING et al, 2006) (tabela 2).

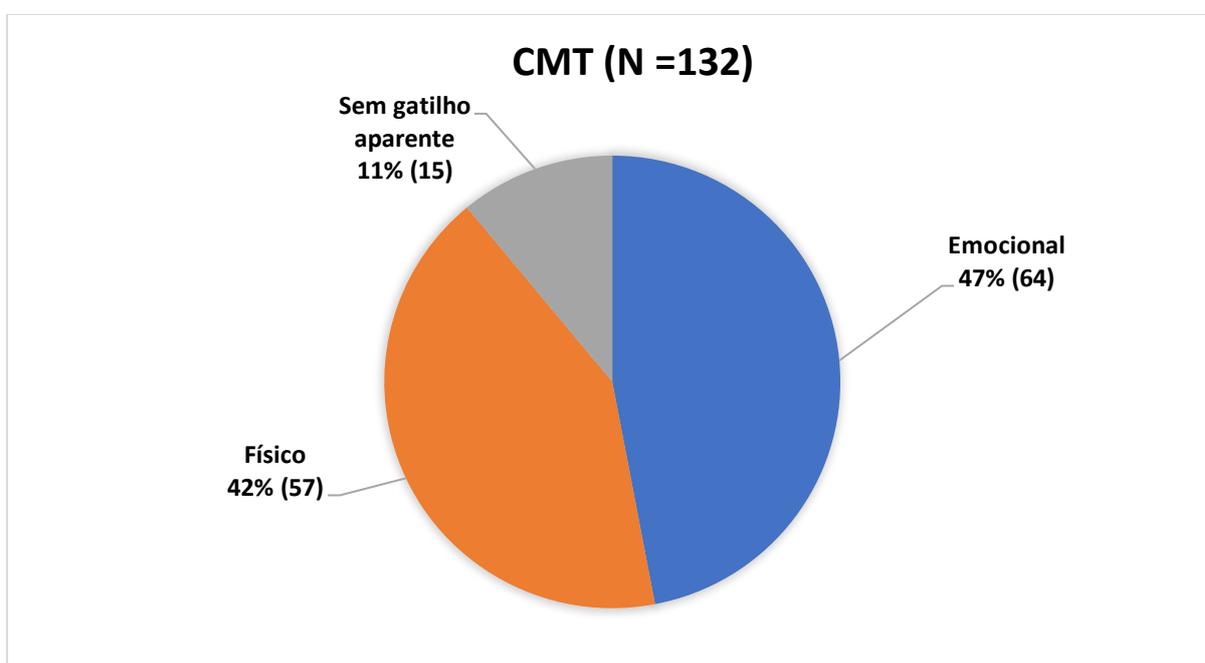
Tabela 2 - Comorbidades frequentemente encontradas nos indivíduos com CMT

	Pereira et al, 2017 (N=9)	HOEKSTRA et al, 2014 (N=24)	CLAIRE RAPHAEL, PRAPA KANAGARATNAM, DARREL P. FRANCIS, 2010 (N=25)	HERTTING et al, 2006 (N=32)
	Brasil	Brasil	EUA	Alemanha
HAS	3 (33,3%)	18 (75%)	19 (76%)	22 (69%)
DM 2	5 (55,6%)	3 (12,5 %)	4 (16%)	2 (6%)
Dislipidemia	2 (22,2%)	4 (16,7%)	13 (52%)	16 (50%)
Tabagismo	2 (22,2%)	5 (20,8%)	18 (72%)	10 (31%)
DPOC/ Asma Brônquica	--	--	--	14 (44%)

No que diz respeito a fatores emocionais como gatilho para a CMT, no estudo realizado com os pacientes internados no Minneapolis Heart Institute and Abbott Northwestern, entre os anos de 2001 e 2008, foi identificada uma história de eventos estressantes significativos da vida pessoal ou familiar imediatamente anteriores, cerca de 12 horas antes, à apresentação da CMT em 64 pacientes (47%), dos 132 pacientes com diagnóstico de CMT. O gatilho físico também foi considerado neste estudo,

estando presente em 57 pacientes (42%), mais comumente devido a agudização de doença de causa não cardiológica diagnosticada em 36 pacientes (26%), ou em decorrência de um procedimento médico/cirúrgico (6,6%). Porém, em 15 pacientes (11%) não foi observado um evento estressante, seja físico ou emocional, previamente à hospitalização por CMT, demonstrando que a falta de gatilho não exclui a cardiomiopatia (SHARKEY et al, 2010). Mais detalhes dos fatores de gatilho estão presentes na figura 3 e 4

Figura 3 - Fatores de risco para CMT



Fonte: SHARKEY et al (2010)

Figura 4 - Exemplos de estressores emocionais e físicos que desencadeiam a CMT

EMOCIONAL (N = 64)	FÍSICO (N= 57)
<p>Raiva/Frustração (n= 10)</p> <ul style="list-style-type: none"> -Desentendimento com familiares, amigos ou com proprietários de aluguel; -Frustração em relação ao ambiente de trabalho; -Desentendimento com o marido (afligido pela demência); -Frustração relacionada à organização de uma comunidade. 	<p>Insuficiência Respiratória Aguda (N=15)</p> <ul style="list-style-type: none"> -Exacerbação da doença pulmonar obstrutiva crônica; -Embolia pulmonar; -Obstrução laringea por neoplasia; -Epiglote aguda que requer intubação.
<p>Problemas financeiros/ desemprego (N= 7)</p> <ul style="list-style-type: none"> -Perda em partidas de jogos de azar; -Falência de negócios pessoais; -Reconhecimento de dívida de grandes empresas; -Estresse durante o encontro com o gerente do trabalho; -Início estressante em um novo emprego . 	<p>Condições Relacionadas ao Sistema Nervoso Central (N=10)</p> <ul style="list-style-type: none"> -Hemorragia subaracnóide; -Contusão cerebral de queda acidental; -Aneurisma cerebral rompido; -Vasculite; -Enxaqueca; -Abscesso cerebral.
<p>Luto (N= 18)</p> <ul style="list-style-type: none"> -Notificação de morte súbita recente em um parente próximo ou amigo; -Décimo aniversário da morte do filho; -Marido sofreu uma parada cardíaca; -Múltiplas mortes de familiares próximos; -Sentimento de perda após aposentadoria; -Morte iminente do marido com diagnóstico de câncer; -Morte de 2 cachorros de estimação; -Refletindo sobre a morte do genro durante a reunião da igreja. 	<p>Câncer (N=6)</p> <ul style="list-style-type: none"> -Câncer avançado ou metastático; -Quimioterapia para câncer de cólon ou esôfago metastático; -Tumor carcinóide metastático. <p>Infecção (N=3)</p> <ul style="list-style-type: none"> -Sepsis; -Infecção da ferida; -Peritonite do intestino isquêmico.
<p>Conflito Interpessoal (N= 14)</p> <ul style="list-style-type: none"> -Longo divórcio culminando na venda de sua casa onde residiu por 28 anos; -Separação do marido; -Depressão grave com ideação suicida; -Incapacidade de acompanhar a filha durante a corrida de bicicleta; -Discutindo sobre conflito familiar durante o aconselhamento psicológico; -Discutindo o vício de metanfetamina do irmão e o alcoolismo; -Realocação de residência permanente; -Abuso físico pelo cônjuge; -Emoção durante o 50º aniversário de casamento; -Telefonema perturbador do amigo; -Abuso sexual por um membro da família. 	<p>Pós-Cirúrgico/ Fratura (N= 8)</p> <ul style="list-style-type: none"> -Histerectomia e ooforectomia bilateral; -Artroplastia do joelho; -Dissectomia e fusão T12-S1 para escoliose ; -Colecistectomia; -Descompressão da estenose espinhal; -Pericardicentese; -Fratura do quadril.
<p>Pânico/Medo/Ansiedade (N= 15)</p> <ul style="list-style-type: none"> -Queda acidental ao ar livre no inverno com fratura de quadril (temia congelar até a morte); -Pneu furado ao dirigir uma estrada remota em Minnesota (sem celular); -Perdido ao dirigir em bairro inseguro à noite; -Oprimido pelo novo software de computador no trabalho; -O ceileiro de aves que pegou fogo (temendo a perda de galinhas); -Ansiedade em relação a um evento de falar em público; -Pânico ao tentar carregar pertences no carro durante um frio intenso; -Cair em casa sozinho, com medo de não ser encontrado; -Queda em casa com fratura de quadril; incapaz de chamar ajuda; -Ataque de pânico durante biópsia pulmonar por suspeita de malignidade. 	<p>Outros (N= 15)</p> <ul style="list-style-type: none"> -Excesso, acidental, de administração de insulina; -Overdose de fenergan; -Teste de estresse com dobutamina; -Sangramento gastrointestinal / gastroenterite com desidratação; -Rejeição aguda de transplante renal; -Gastroparesia diabética / não diabética; -Anorexia com perda de peso excessiva; -Reação alérgica a medicamentos; -Doença viral prolongada/ desidratação; -Crise hipertensiva; -Retirada do álcool.

Fonte: SHARKEY et al (2010)

No que concerne à associação com doenças psiquiátricas, a ansiedade crônica foi encontrada em 56% dos pacientes com CMT em um estudo retrospectivo que comparava os indivíduos com CMT (grupo ativo) com a população geral sem doença cardíaca prévia e indivíduos com SCA (grupo controle). O diagnóstico de depressão

também foi documentado em 48% dos pacientes com CMT e a frequência foi significativamente maior nestes indivíduos, quando comparados ao grupo controle (28%). Nos indivíduos com CMT há também prevalência de abuso físico ou emocional (16%), história familiar de ansiedade ou depressão (44%) e abuso de substâncias, incluindo o álcool e drogas ilícitas (20%), conforme demonstrado na tabela 3. Esses dados sugerem que os fatores psicossociais podem ser um fator de risco predisponente na fisiopatologia da CMT (CLAIRE RAPHAEL; PRAPA KANAGARATNAM; DARREL P.; FRANCIS, 2010).

Tabela 3 - História pregressa de doença psiquiátrica na CMT

Comorbidades	CMT (n= 25)	SCA com elevação do segmento ST (n= 25)	Controle-população geral (n = 50)
Ansiedade	14 (56%)	3 (12%) *	9 (18%) *
Depressão	12 (48%)	7 (28%)	11 (22%)
Abuso de substância	5 (20%)	2 (8%)	3 (6%)
História pessoal de abuso físico ou emocional	4 (16%)	0 +	1 (2%) +
Total de diagnóstico psiquiátrico	1. 40 ± 1.35	0.52 ± 0.71*	0.54 ± 0.89 *

Os valores descritos no 'total de diagnóstico' conferem a média. ± DP. * p <0.01. E + para p<0.05
Fonte: CLAIRE RAPHAEL; PRAPA KANAGARATNAM; DARREL P.; FRANCIS (2010)

A exacerbação de doenças psiquiátricas pode levar, também, ao desenvolvimento da CMT. Em um estudo retrospectivo observacional, demonstrou-se que, além da ansiedade e da depressão, a psicose e a mania podem predispor um indivíduo à CMT (CORRIGAN F. E., KIMMEL M. C.; JAYARAM G. 2011). A diminuição da dose de ansiolíticos também pareceu ser um gatilho, segundo alguns relatos de caso (LAFFERTIY et al, 2017). O uso de antidepressivos duais, em doses convencionais, também apareceu na literatura como fator causal da CMT. Isto é exemplificado por um relato de caso recente, onde uma mulher de 52 anos desenvolveu a CMT após um mês do início da terapia para depressão com uso de venlafaxina 75mg (MADIAS, J. E. 2016). Além deste, outros nove relatos de caso demonstram uma associação entre o início do tratamento com antidepressivos duais (destes, sete fizeram uso de venlafaxina) e o desenvolvimento da CMT (R. VASUDEV et al, 2016).

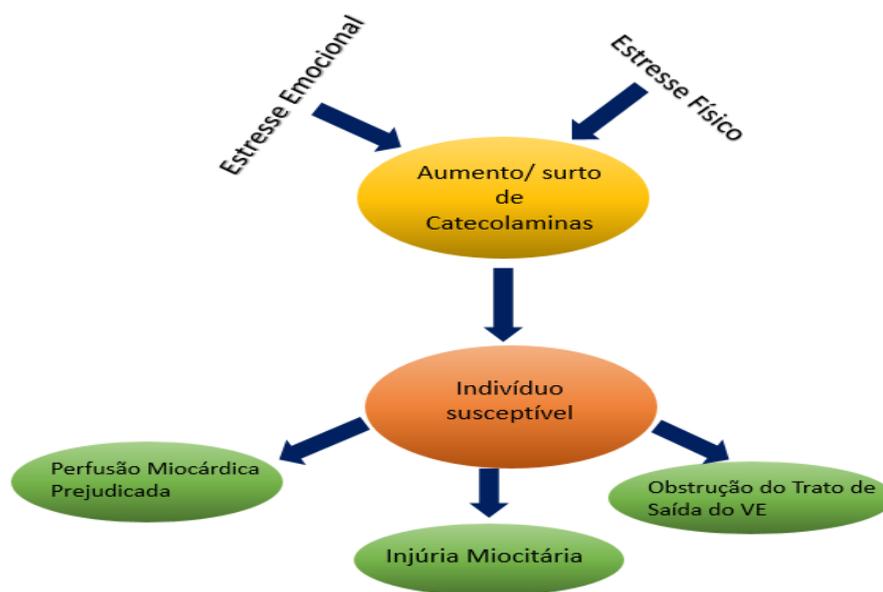
4.5 Fisiopatologia

Os mecanismos fisiopatológicos da CMT ainda não foram bem esclarecidos. Entretanto, várias teorias têm sido propostas como base fisiopatológica para a CMT, entre elas tem-se o vasoespasma das artérias coronárias, a disfunção da microcirculação coronariana e a obstrução do trado de saída do ventrículo esquerdo (KATO K. et al, 2017).

Porém, a teoria mais aceita atualmente baseia-se na resposta sistêmica a um estímulo estressor agudo, com elevação da concentração de catecolaminas endógenas (SZARDIEN S. et al, 2013). A concentração de catecolaminas no soro de pacientes com CMT, por exemplo, encontra-se substancialmente elevada, cerca de duas a três vezes mais, quando comparada com os níveis em pacientes com insuficiência cardíaca secundária à SCA, e cerca de vinte vezes maior do que em indivíduos sem alteração cardíaca previa (WITTSTEIN, I.S. et al, 2005; PRASAD, LERMAN, RIHAL, 2008). Além disso, nos pacientes com diagnóstico pregresso de CMT, em acompanhamento ambulatorial, foi demonstrada uma resposta simpática exacerbada ao estresse emocional, em conjunto com uma atividade parassimpática supressa do coração (MADIAS J. E. 2015).

Existem dois elementos fundamentais a serem considerados na fisiopatologia da CMT. O primeiro é o centro cognitivo do cérebro, com excitação dos centros medulares do sistema nervoso autônomo e estimulação pré e pós-sináptica, com consequente liberação da noradrenalina e hiperativação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HHA) levando à liberação de norepinefrina e epinefrina, em resposta a um estresse agudo (LYON, A. R. et al, 2016) (figura5).

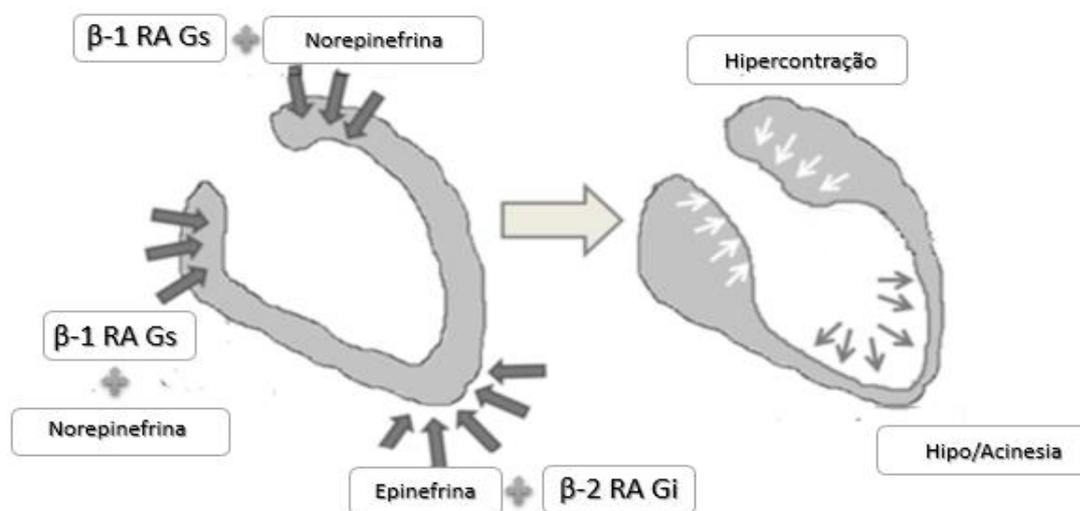
Figura 5 - Principal teoria aceita para fisiopatologia da CMT



Fonte: PRASAD, LERMAN and RIHAL (2008)

A hipercontratibilidade das porções basais do ventrículo esquerdo, tipicamente observada na CMT, eventualmente determinando obstrução dinâmica do seu trato de saída, pode ser explicada pela maior densidade de receptores β 1-adrenérgicos nesta região, o que a torna mais vulnerável à sobrecarga catecolaminérgica. Por outro lado, a epinefrina, em níveis elevados, pode, paradoxalmente, exercer uma ação inotrópica negativa, como consequência de uma mudança de trajeto das vias de sinalização celular, de proteína G S (estimuladora) para G I (inibitória), sobre os receptores β 2-adrenérgicos. Esse impacto inotrópico negativo é maior no ápice, onde se encontra uma maior densidade de receptores β 2-adrenérgicos (LYON, A. R. et al, 2008), levando a diminuição do débito cardíaco, com eventual evolução para choque cardiogênico, conforme demonstrado na figura 6. Portanto, as diferenças anatômicas e funcionais do sistema nervoso simpático cardíaco, assim como a distribuição dos receptores beta-adrenérgicos, explicam os diferentes padrões das anomalias da contratilidade observadas na CMT, desde a hipercontratibilidade até a discinesia (SZARDIEN S. et al, 2013).

Figura 6 - Agrupamento dos adrenorreceptores cardíacos com representação esquemática das diferenças regionais em resposta ao excesso de catecolaminas e hiperatividade do sistema nervoso simpático



Fonte: EGLÉKAZAKAUSKAITÉ et al (2014)

Apesar de a CMT não ser considerada uma condição primária, diversos estudos que reportam casos de CMT em membros da mesma família demonstram uma possível etiologia genética (KUMAR G.; HOLMES D. R. JR; PRASAD A., 2010; SCHULTZ T. et al, 2012; MASAYSAY IKUTOMI et al, 2013). Em um estudo experimental, onde foram utilizadas cobaias beta-bloqueadas, induzidas ao estresse de imobilização para reproduzir o estresse emocional, demonstrou-se que o estresse emocional alterou a expressão de 40 a 50 genes associados aos adrenorreceptores $\beta-1$ cardíacos. Este estudo especulou que os genes alterados não são a causa direta da disfunção cardíaca induzida pelo estresse, porque são induzidos depois que a função cardíaca foi prejudicada. Em vez disso, esses genes podem contribuir para os mecanismos contrativos e adaptativos na próxima disfunção cardíaca induzida pelo estresse (F. ISHIKURA, Y. TAKANO, T. UEYMA, 2012).

Acredita-se que o estradiol exerça um fator protetor contra o excesso de catecolaminas. Estudos demonstraram que o sistema cardiovascular de mulheres na pré-menopausa é regulado, predominantemente, pelo sistema parassimpático. Porém, em mulheres na pós-menopausa, observou-se a predominância da ação do sistema simpático sobre o aparelho cardiovascular. O processo de envelhecimento pode explicar, pelo menos em parte, a capacidade de resposta dos adrenorreceptores cardiovasculares alterada. Essas alterações cardiovasculares, com a predominância

simpática, são semelhantes às observadas em indivíduos do sexo masculino em faixa etária similar à de mulheres menopausadas (SHAHAR LAVI et al, 2007).

No intuito de avaliar o papel protetor exercido pelo estradiol, em um estudo eletrofisiológico, células estaminais pluripotentes induzidas por cardiomiócitos humanos (hiPSC-CMs), gerados a partir de fibroblastos de pele humana de voluntários saudáveis, foram submetidas a doses tóxicas de isoprenalina com o objetivo de simular um estado de excesso de catecolaminas, como no cenário da CMT, duas horas antes da verificação do potencial de ação. Percebeu-se que a isoprenalina aumentou de forma excessiva a produção de espécies reativas de oxigênio (ROS). O aumento de ROS ocasiona um estresse oxidativo celular dos cardiomiócitos, com consequente atraso no influxo de sódio e inibição da corrente transitória do efluxo de potássio, resultando em um prolongamento na duração do potencial de ação cardíaco. Ao ECG, esse prolongamento resulta no QT longo visto com frequência na CMT (I. EL-BATRAWY et al, 2018). Um grupo controle de HiPSC-CM foi tratado, previamente, com beta-estradiol 10 μ M durante uma semana e, posteriormente, submetido a doses tóxicas de isoprenalina. Neste grupo, o estradiol administrado reduziu ou impediu os efeitos tóxicos da alta concentração de isoprenalina, reduzindo o potencial de ação. A expressão do RNA mensageiro dos adrenoreceptores estava diminuída nos cardiomiócitos que foram tratados com beta-estradiol (I. EL-BATRAWY et al, 2018).

4.6 Quadro Clínico

As manifestações clínicas, na maioria dos pacientes, muito se assemelham às de uma síndrome coronariana aguda. Frequentemente, a apresentação clínica é de dor torácica aguda de origem cardíaca (68%-88,9%) e dispneia (17% - 66,7%). Já a síncope e a parada cardíaca extra-hospitalar são episódios mais atípicos, bem como o comprometimento hemodinâmico. No entanto, em casos mais graves de CMT, síncope, taquiarritmias ventriculares e insuficiência cardíaca leve a moderada são complicações relatadas com frequência, em razão da obstrução severa do trado de saída do VE que pode ocorrer. O acometimento do ventrículo direito tem sido relatado em 16% a 34% dos pacientes e está associado a idade avançada, fração de ejeção ventricular reduzida, maior frequência de insuficiência cardíaca e maior tempo de internação hospitalar (SHNEIDER B. et al, 2014; ELESBER A. et al, 2006). O choque

cardiogênico pode estar presente, mas é relatado como uma complicação rara em mulheres (1%) e frequente em homens (14%) (ELESBER A. et al, 2006). Em outros estudos, o choque cardiogênico mostrou-se uma complicação atípica (SHARKEY et al, 2010; SHNEIDER B. et al, 2014) (tabela 4).

Tabela 4 - Características clínicas

	TSUCHIHASHI K. et al, 2001 (N= 88)	ELESBER A. et al, 2006 (N= 324)	SHARKEY et al, 2010 (N= 136)	SHNEIDER B. et al, 2014 (N=209)	PEREIRA et al, 2017 (N = 9)
Sexo	F 76 (86,3%) M 12 (13,63%)	F 296 (91%) M 28 (9%)	F 130 (96%) M 6 (4%)	F 189 (90%) M 20 (10%)	F 8 (88,9%) M 1 (11,1%)
Idade	67 anos (DP 13)	F 68 anos (DP 12) M 66 anos (DP 12)	68 anos (DP 13)	69 anos (DP 12)	60,7 anos
Dor torácica	59 (67%)	F 217 (73%) M 16 (57%)	85 (63%)	149 (69%)	8 (88,9%)
Dispneia	6 (7%)	F 45 (15%) M 5 (18%)	25 (18,38%)	36 (17%)	6 (66,7%)
Sincope	-----	F 9 (3%) M 1 (4%)	4 (2,92%)	6 (3%)	-----
Choque Cardiogênico/ RCP	4 (5%)	F 2 (1%) M 4 (14%)	1 (0,73%)	2 (1%)	-----

F: feminino. M: masculino. DP: Desvio padrão. * p <0.005

Os pacientes podem descrever também uma onda de pressão que se inicia no tórax e se irradia para o pescoço e a cabeça, frequentemente associada a diaforese e ansiedade acentuada (A.R. LYION et al, 2015). Uma das características mais peculiares da CMT é a de ser, frequentemente, precedida por uma situação de estresse emocional ou físico, ou farmacoinduzida por drogas beta-agonistas ou catecolaminas em doses terapêuticas (SHARKEY et al, 2010).

4.7 Aspectos Eletrocardiográficos

Os achados eletrocardiográficos na CMT são variados, com presença de anormalidades em até 95% dos indivíduos durante a fase clínica aguda da doença (<12 horas) (GIANNI M. et al, 2006; SHARKEY, 2008). Um eletrocardiograma (ECG) normal, na CMT, é atípico (KEN KATO et al, 2017).

O supradesnivelamento do segmento ST está presente no ECG inicial e é a alteração comumente encontrada, ocorrendo em cerca de 44% a 70,7% dos indivíduos com CMT (C. TEMPLIN et al, 2015; MACIEJ PAWLAK et al, 2012). O supradesnivelamento do segmento ST é transitório e geralmente envolve as derivações precordiais, embora as derivações da parede inferior, lateral ou aVR também possam ser acometidas, porém mais raramente (BYBEE K. A. et al, 2007). O infradesnivelamento do segmento ST também pode estar presente e ocorre em aproximadamente 8,3% a 10% dos pacientes (C. TEMPLIN et al, 2015; MACIEJ PAWLAK et al, 2012).

Alguns pacientes apresentam inversão generalizada da onda T e, quando não estão presentes ao ECG de admissão, a inversão se desenvolve geralmente durante os primeiros dois a três dias após a internação. Essa inversão também é mais proeminente nas derivações precordiais (M. MADHAVAN; A. APRASAD, 2010).

A prolongação do intervalo QT também ocorre com frequência, sendo descrita em até 50% dos casos e está relacionada com arritmia potencialmente fatal (C. TEMPLIN et al, 2015). O desenvolvimento prolongado do intervalo QT ocorre, geralmente, durante as primeiras 24 a 48 horas após o início dos sintomas ou do gatilho precipitante estressante (S. KURISU et al, 2004). O prolongamento do QT é frequentemente pronunciado ($> 500\text{ms}$), predispondo a *torsades de pointes* e fibrilação ventricular. O prolongamento significativo do intervalo QT raramente é observado no infarto agudo do miocárdio com supradesnível do segmento ST (IAMST) e pode ajudar a diferenciar as duas condições retrospectivamente. Entretanto, esse achado não deve ser usado para o diagnóstico prospectivo, uma vez que os critérios do ECG, por si só, não são suficientes para diferenciar a CMT do IAMST (S. KURISU et al, 2004; B. SCHNEIDER et al, 2013).

A evolução das alterações eletrocardiográficas, caracterizada pela ocorrência de inversão progressiva da onda T, alargamento do intervalo QT e reaparecimento da onda R, pode representar a manifestação eletrofisiológica de um miocárdio atordado (SHARKEY, 2008). Numa fase crônica, podem-se observar ondas Q patológicas, mas estas usualmente desaparecem mais rapidamente, em comparação à evolução observada em uma síndrome isquêmica, embora possam persistir indefinidamente em 10% dos casos (S. KURISU et al, 2004).

4.8 Os Biomarcadores de Necrose Cardíaca

Ainda nas primeiras 24 horas após o início das manifestações clínicas, tem sido observado um aumento das troponinas I e T em quase todos os pacientes (87%-92%), com uma média que varia de 0,6 a 1,8 ng/ml acima do limite superior (valor de referência: 0.01-5.2 ng/ml). Esses níveis são desproporcionalmente baixos em relação à grande extensão da disfunção ventricular esquerda que costuma ser observada na CMT. O pico máximo dos níveis de troponina também foram significativamente menores (0,1–0,7 ng/ml acima do valor de referência) quando comparados aos níveis encontrados em indivíduos com SCA, e seguem em uma queda gradual após o pico (C. TEMPLIN et al, 2015; SHARKEY et al, 2010).

A creatinofosfoquinase fração MB não tem se mostrado consideravelmente elevada, porém se encontra acima do limite superior da normalidade na maioria dos pacientes com CMT (média de 0,87 acima dos valores de referência). Em contrapartida, os níveis de peptídeo natriurético do tipo B (BNP), que refletem a disfunção sistólica do ventrículo esquerdo, estão habitualmente elevados em 82,9% dos pacientes, geralmente com valores superiores aos encontrados no IAMST (M. MADHAVAN; A. APRASAD, 2010; C. TEMPLIN et al, 2015).

4.9 Achados Imagiológicos

A imagem típica encontrada na CMT pode ser obtida através de exames imagiológicos não invasivos, como a ecocardiografia e a ressonância magnética cardíaca (RNMC), e por exames invasivos, como angiografia coronariana com ventriculografia. Na forma clássica da doença, esses exames demonstram a presença de acinesia ou hipocinesia apical ou mesoventricular esquerda extensa, com a base do ventrículo esquerdo preservada ou hipercinética, conferindo-lhe, assim, o aspeto característico de balão apical (estreito na base e com abaulamento apical) (SHARKEY et al, 2010; C. TEMPLIN et al, 2015).

Nos pacientes com supradesnivelamento do segmento ST, onde os sintomas sugerem isquemia miocárdica, o passo seguinte na conduta médica é a intervenção coronária percutânea ainda nos primeiros 90 minutos, a partir do primeiro contato com um profissional qualificado, em uma unidade hemodinâmica capacitada para o tratamento de reperfusão coronariana (AMERICAN HEART ASSOCIATION, 2016).

Porém, na CMT não há doença coronariana obstrutiva ou presença de ruptura de placa, e a angiografia é um exame de fundamental importância para exclusão da SCA.

Em cerca de 85% a 90% dos pacientes com CMT, as coronárias epicárdicas encontram-se sem sinais de estenose. Entretanto, pode-se observar doença arterial coronariana em 10% a 15,3% dos pacientes e este achado não constitui um critério de exclusão para o diagnóstico da CMT, desde que a estenose do diâmetro luminal do vaso não chegue a 50% e, não seja capaz, portanto, de reduzir o fluxo sanguíneo miocárdico a ponto de gerar as anormalidades tão acentuadas do movimento das paredes do VE, habitualmente visualizadas à ventriculografia na CMT (S. KURISU et al, 2009; C. TEMPLIN et al, 2015).

A ventriculografia esquerda, usualmente realizada no momento da angiografia coronariana, é um exame de fundamental importância no diagnóstico da CMT. O exame é bastante útil na avaliação da movimentação das paredes do VE e da funcionalidade da valva mitral, contribuindo, assim, na classificação das diferentes formas de discinesia encontradas na CMT. O balão apical (acinesia ou hipocinesia apical, com a base do VE preservada ou hiperkinética) é o tipo clássico e mais comum, presente em 81,7% a 91,6% dos indivíduos com diagnóstico de CMT. A hipocinesia ou acinesia da porção mesoventricular, com a base do VE preservada, foi descrita em 3,7% a 14,6% dos indivíduos (TSUTOMU MURAKAMI et al, 2014; C. TEMPLIN et al, 2015). Já a discinesia da região basal e de porções focais é bem mais rara, acometendo 1% a 3% e 1,5%, respectivamente (L. EITEL et al, 2011; TSUTOMU MURAKAMI et al, 2014).

A discinesia apical ou mesoventricular da parede miocárdica, que se estende além de uma única distribuição de artéria coronária epicárdica, é um dos achados mais importantes na diferenciação entre CMT e SCA. Entretanto, esta alteração pode ser difícil de ser visualizada em alguns pacientes, especialmente quando a discinesia é focal, onde a área de anormalidade do movimento da parede é limitada e quase idêntica a uma única distribuição de ramo epicárdico, sendo similar ao observado na SCA. Neste caso, a ventriculografia esquerda em biplano fornece mais informações sobre o movimento da parede, sendo uma ferramenta útil para uma confirmação diagnóstica mais precisa (KEN KATO et al, 2017).

A ecocardiografia é usualmente realizada antes da angiografia coronária em pacientes sintomáticos sem a presença de elevação do segmento ST, e nos casos com supradesnivelamento do segmento ST, quando os riscos da angiografia e

angioplastia superam os benefícios. Habitualmente a área de disfunção do ventrículo esquerdo envolve um território maior do que o irrigado por uma artéria coronária epicárdica e esse padrão de anormalidade no movimento da parede pode sugerir o diagnóstico de CMT (ELESBER A. et al, 2006). A repetição da ecocardiografia é mandatória para demonstrar-se a recuperação completa da função do VE e, também, para a detecção de complicações que podem ocorrer na CMT, como a obstrução do trado de saída do VE, a regurgitação mitral, a formação de trombo e o envolvimento do ventrículo direito (VILLAREAL R.P. et al, 2001).

A RNMC também é capaz de possibilitar a visualização da movimentação da parede ventricular, tanto esquerda como direita, assim como a ecocardiografia, com a vantagem, no entanto, de permitir a detecção, com uma qualidade superior, de complicações envolvendo o ventrículo direito e de trombos, especialmente em pacientes obesos ou com doença pulmonar obstrutiva crônica (KEN KATO et al, 2017). E ainda, por meio da técnica do realce tardio, a RNMC possibilita a caracterização da ausência de lesão miocárdica significativa e demonstra a transmuralidade do edema miocárdico, achado útil no diagnóstico diferencial com as miocardites agudas, onde o edema se restringe, tipicamente, à camada média da parede ventricular ou região subepicárdica (A. ATHANASIADIS, B. SCHNEIDER, U. SECHTEM, 2013; M.G. FRIEDRICH et al, 2009). No entanto, a RNMC geralmente não é bem tolerada pelo paciente com manifestações clínicas agudas (KEN KATO et al, 2017).

Os exames de imagem também permitem a avaliação da fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE). Em estudos que avaliaram a FEVE na CMT, verificou-se um valor diminuído em 86,5% dos indivíduos, ainda nos momentos iniciais após a admissão em uma unidade de emergência, variando de 11,2% a 42%. Já na SCA, a FEVE diminuída foi vista em apenas 54% dos indivíduos admitidos em unidade de emergência (C. TEMPLIN et al, 2015).

A repetição dos exames de imagem, durante o seguimento clínico, cerca de seis a oito semanas após o evento, tem grande importância pois evidencia a reversibilidade completa da disfunção ventricular (S. KOULOURIS et al, 2010).

4.10 Diagnóstico

Para estabelecer o diagnóstico da CMT, um grupo de especialistas da Mayo Clinic, em 2008, buscou integralizar as principais características da CMT, com a finalidade de destacá-la dos seus diagnósticos diferenciais e criar critérios, para serem aplicados ainda no momento da admissão do paciente.

Os critérios estabelecidos por este grupo de estudo são:

- a) Balonamento (ou acinesia) apical do ventrículo esquerdo e hipercinesia basal, demonstrada pela ventriculografia ou ecocardiografia;
- b) Novas alterações isquêmicas evidenciadas ao ECG;
- c) Ausência de obstrução significativa das artérias coronárias ou de ruptura de placa aterosclerótica ao estudo angiográfico;
- d) Ausência de trauma cranioencefálico ou hemorragia intracraniana recente, feocromocitoma, doença arterial coronariana obstrutiva, miocardite ou cardiomiopatia hipertrófica.

Em 2015, a Sociedade Europeia de Cardiologia revisou e adaptou os critérios da Mayo Clinic e de outras diretrizes diagnósticas, como as do Japanese Takotsubo Cardiomyopathy Group, do Gothenburg Group e da Takotsubo Italian Network, visando a melhorar, na prática, o diagnóstico e tratamento de pacientes com a CMT, incorporando à avaliação de características anatômicas, alterações no traçado eletrocardiográfico, dosagem de biomarcadores e demonstração da reversibilidade da disfunção miocárdica (LYON A. R. et al, 2016).

Assim, de acordo com este novo consenso, para se estabelecer o diagnóstico da CMT é preciso considerar as seguintes características:

- a) Anomalias regionais transitórias da motilidade do miocárdio do VE ou do VD, frequentemente, mas nem sempre, precedidas por gatilho estressante (emocional ou físico);

- b) Anormalidades regionais de movimento da parede geralmente se estendendo além de uma única distribuição vascular epicárdica, e por vezes, resultando em disfunção circunferencial dos segmentos ventriculares envolvidos;
- c) Ausência de doença coronariana aterosclerótica significativa, incluindo ruptura aguda da placa, formação de trombo e dissecação coronária ou outras condições patológicas para explicar o padrão de disfunção temporária do VE observada na CMT (por exemplo cardiomiopatia hipertrófica, miocardite viral);
- d) Alterações eletrocardiográficas novas e reversíveis (ECG com supradesnivelamento do segmento ST, depressão do segmento ST, inversão da onda T e / ou prolongamento do QT) durante a fase aguda;
- e) Peptídeo natriurético sérico significativamente durante a fase aguda;
- f) Elevação positiva, mas relativamente pequena, da troponina cardíaca, medida com um ensaio convencional, ou seja, disparidade entre nível de troponina e a quantidade de miocárdio disfuncional presente;
- g) Recuperação da função ventricular sistólica na imagiologia cardíaca no seguimento (3-6 meses).

A CMT é, portanto, um diagnóstico de exclusão. E como a compreensão do mecanismo fisiopatológico ainda se encontra limitada, é provável que tais critérios continuem a mudar e evoluir com o decorrer dos estudos acerca das cardiomiopatia (LYON A.R. et al, 2016).

4.11 Tratamento durante a fase aguda e em longo prazo

Não há tratamento específico para a CMT, já que há uma alta taxa de recuperação funcional cardíaca dentro de algumas semanas. Para tanto, a conduta depende das manifestações clínicas apresentadas pelo paciente, com o propósito de fornecer suporte e estabilidade hemodinâmica. Sempre que possível, os pacientes devem ser admitidos em uma unidade de reperfusão coronariana ou unidade de cuidados intensivos com monitoramento cardíaco nas primeiras 24 horas, enquanto as investigações e estratificação de risco são concluídas (LYON A. R. et al, 2016).

No consenso mais recente apresentado pela Sociedade Europeia de Cardiologia, propôs-se um sistema que estratifica os pacientes conforme o risco de complicações graves. Essa ferramenta visa diferenciar a conduta dos pacientes triados como baixo risco, com a finalidade de minimizar as intervenções nesses pacientes. Ressalta-se, também, que a estratificação de risco não substitui o julgamento clínico (LYON A. R. et al, 2016).

O critério de maior risco é definido pela presença de, pelo menos, um dos fatores de risco primário ou dois dos fatores de risco secundário, conforme salientado na figura 7.

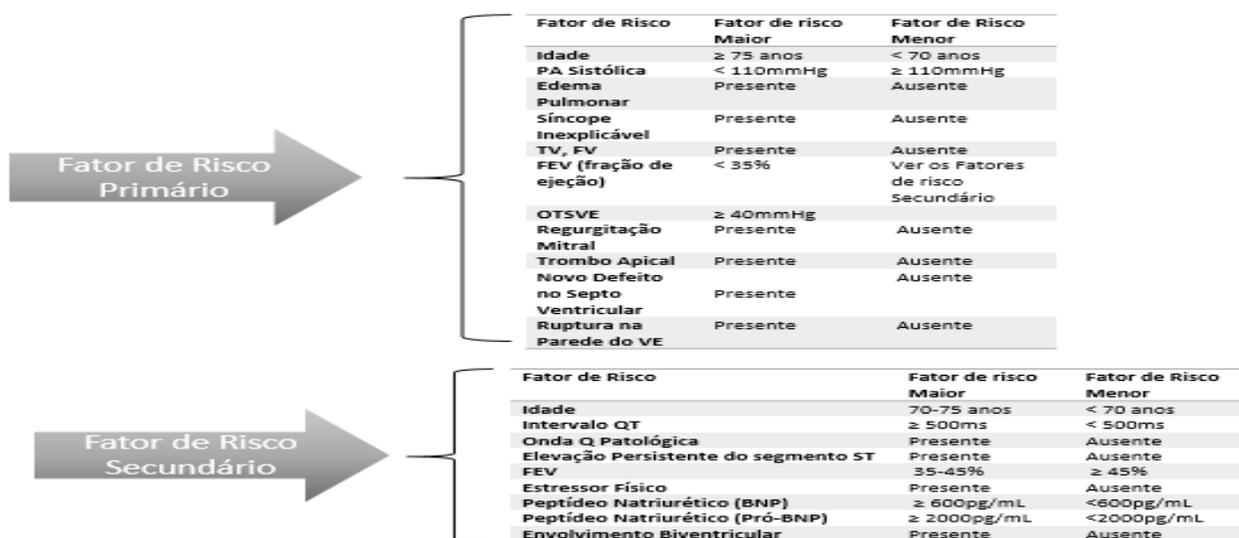
Os pacientes considerados com maior risco de mortalidade intra-hospitalar devem ser monitorados em uma unidade de cuidados intensivos ou de reperfusão coronariana. Pacientes com menor risco podem ser transferidos para enfermarias com níveis mais baixos de complexidade e monitorização cardíaca por pelo menos 24 horas, além de receberem alta precoce. O risco é uma constante, onde a estratificação pode ser alterada à medida que novos fatores de risco são identificados (LYON A. R. et al, 2015).

A conduta em casos mais leves, onde a FEVE > 45%, sem outros achados, é alta hospitalar precoce, devendo-se, antes da alta, reavaliar as medicações iniciadas no momento da internação, já que muitos pacientes são previamente diagnosticados como portadores de SCA. Esses pacientes devem ser acompanhados ambulatorialmente com revisão de medicamentos, se sintomáticos, e imagens cardíacas seriadas, para confirmar-se sua recuperação durante três a seis meses após a alta (LYON A. R. et al, 2016).

No cenário onde a CMT atenda os critérios de maior risco, além da monitorização cardíaca contínua em uma unidade de cuidado intensivo por pelo

menos 72 horas após o início do quadro, os pacientes devem ser conduzidos de acordo com as complicações (LYON A. R. et al, 2016).

Figura 7 - Estratificação de risco da CMT



Fonte: LYON A. R. et al (2016). Traduzido e modificado

Caso o paciente evolua com choque cardiogênico, pela possível ação da sobrecarga catecolaminérgica na região apical, causando obstrução no trato de saída do VE, complicação encontrada em 10% a 20% dos indivíduos com CMT, é importante descontinuar imediatamente as drogas inotrópicas comumente usadas no choque cardiogênico e iniciar beta-bloqueadores de curta duração, por via intravenosa, na tentativa de se reduzir a hipercontratilidade da base do ventrículo esquerdo e aumentar o enchimento cardíaco, atenuando a obstrução (OZAKI K. et al, 2016; KATO K. et al, 2017).

No entanto, apesar desta recomendação de uso de beta-bloqueadores intravenosos na fase aguda da CMT, um estudo retrospectivo constatou que o uso precoce destes medicamentos não se associou a menor mortalidade intra-hospitalar, durante os primeiros 30 dias de internação após início dos sintomas (ISOGAI T. et al, 2016).

Por outro lado, se o mecanismo do choque cardiogênico for a falha de bomba, sem a ocorrência de obstrução do trato de saída do VE, as drogas inotrópicas podem ser consideradas, embora com cautela, tendo em vista o papel fisiopatológico reconhecido da sobrecarga catecolaminérgica nestes pacientes, de modo que o uso de tais drogas poderia, eventualmente, promover obstrução do trato de saída do VE e

até piorar o quadro (KATO K. et al, 2017). O levosimendan, um medicamento inotrópico positivo não catecolaminérgico, pode ser uma alternativa útil nos casos de choque cardiogênico sem obstrução do trato de saída do VE. Em estudos recentes sobre o uso do levosimendan, foi demonstrada uma melhora considerável da FEVE e a não evolução para obstrução do trato de saída do VE em indivíduos que atendiam aos critérios de risco maior (SANTORO F. et al, 2013).

Para tanto, o suporte mecânico precoce, como a oxigenação por membrana extracorpórea e o dispositivo de assistência ventricular esquerda (impella), mostrou-se ser um tratamento adequado para os pacientes com obstrução do trato de saída do VE, baixo débito cardíaco ou aqueles refratários ao tratamento inicialmente conduzido com catecolamina e volume. Estes pacientes evoluíram com aumento da FEVE e redução considerável da hipercontratibilidade basal em poucas horas após o início do tratamento com tais dispositivos (ZEDGI R. et al, 2008; M. BONACCHI et al, 2009; RASHED A. et al, 2015)

Nos pacientes que evoluam com insuficiência cardíaca congestiva, o uso da terapia padrão com diuréticos ou nitroglicerina pode ser cuidadosamente adotado, na tentativa de reduzir-se a pré-carga cardíaca (KATO K. et al, 2017).

O trombo intraventricular é uma complicação conhecida, especialmente em pacientes com acinesia apical grave, FEVE reduzida, presença de elevação do segmento ST e níveis mais elevados de troponina. Esta complicação ocorre em, aproximadamente, 2% a 5% dos pacientes com CMT. Assim, alguns especialistas recomendam a anticoagulação após eventos embólicos em todos os pacientes com CMT, até a recuperação da FEVE, com manutenção da anticoagulação oral por três meses nos indivíduos que tenham evoluído com aumento dos níveis de troponina e acinesia apical (KATO K. et al, 2017; SANTORO F. et al, 2017).

Durante a fase aguda da CMT, os altos níveis de epinefrina circulante podem levar a um aumento na ativação e agregação plaquetárias (DIAS A. et al, 2016). Assim, alguns especialistas indicam a terapia antiplaquetária dupla (ácido acetilsalicílico e clopidogrel) nestes pacientes, visto que esta conduta mostrou-se um preditor independente de uma menor incidência de eventos cardiovasculares adversos maiores durante a hospitalização, como insuficiência cardíaca, óbito intra-hospitalar, acidente vascular cerebral e insuficiência respiratória com necessidade de ventilação mecânica.

Cerca de 8,6% dos pacientes com CMT apresentam fibrilação ventricular, torsades de pointes ou síndrome do QT longo como complicação. Assim, em vigência destas arritmias graves, deve ser considerada a implementação de uma estimulação ventricular temporária para a prevenção secundária, até que a recuperação cardíaca completa seja alcançada (S. KURISU et al, 2008; KATO K. et al, 2017).

A mortalidade intra-hospitalar da CMT, durante a fase aguda, é de 2% a 5% e se relaciona, em geral, às suas complicações, como choque cardiogênico e fibrilação ventricular (CITRO R. et al, 2014; REDFORS B. et al, 2015; SHCNEIDER B. et al, 2014).

Em longo prazo, os beta-bloqueadores são intuitivamente a farmacoterapia mais lógica para a prevenção da recorrência da CMT, protegendo contra gatilhos relacionados ao estresse. Porém, o uso do beta-bloqueador, assim como seu uso na fase aguda, não teve efeito benéfico em relação a mortalidade após o primeiro ano de uso (TEPLIM C. et al, 2015). Além disso, duas metanálises demonstraram que os beta-bloqueadores não previnem a recorrência da CMT (SANTORO F. et al, 2013; SINGH K. et al, 2014).

Em contrapartida, o uso de IECA ou BRA, durante a fase crônica, foi associado a uma redução na taxa de recorrência da CMT, além de promover melhora na sobrevida no primeiro ano de seguimento (SINGH K. 2014; TEMPLIM C. et al, 2015). A redução da atividade simpática, decorrente do bloqueio do sistema renina-angiotensina, e os efeitos anti-inflamatórios exercidos por estas drogas sobre o miocárdio podem explicar tais resultados (KATO K. et al, 2017).

A deficiência estrogênica também pode desempenhar um papel na patogênese da CMT. Logo, a reposição hormonal poderia representar uma alternativa interessante a ser considerada na prevenção da recorrência de CMT em mulheres menopausadas. Porém, nenhum estudo foi realizado neste sentido até o momento. De forma que, atualmente, não há embasamento para recomendar-se esta modalidade terapêutica, ainda mais quando se leva em conta o risco de tromboembolismo venoso que tem sido a ela associado (KATO K. et al, 2017).

Finalmente, nos pacientes com episódios recorrentes de CMT, desencadeados por estresse ou que sofram de alguma desordem de origem neuropsiquiátrica, a resposta psicológica a desencadeadores emocionalmente estressantes pode ser um alvo terapêutico. Aconselhamento psicológico e tratamento

com ansiolíticos podem ser benéficos para prevenir a recorrência CMT nestes indivíduos (LAFFERTY C.J. et al, 2017).

4.12 Prognóstico

Por consenso, a disfunção ventricular esquerda da CMT é autolimitada e reversível. Desta forma, a CMT tem sido tradicionalmente considerada como uma síndrome cardíaca benigna. Entretanto, foi evidenciado que, apesar da recuperação da função ventricular, alguns pacientes apresentavam sintomas cardíacos persistentes após o episódio agudo da CMT. Dentre os sintomas, tem-se angina, dispnéia durante prática esportiva e palpitações, refletindo um estado de tonus simpático aumentado(ELESBER A. et al, 2007).

Os dados sobre a recorrência da CMT são limitados devido à observação relativamente curta dos casos. Em cinco anos, a taxa de recorrência da CMT, segundo a literatura, variou de 5% a 22%,com o segundo episódio ocorrendo de três meses a 10 anos após o quadro inicial (BYBEE K. A. et al, 2004; SHARKEY S. W. et al, 2005; PRASAD A., LERMAN A., RIHAL C.S. 2008; SCHULTZ T. et al, 2012). Os dados em relação à sobrevida em longo prazo, após o episódio desencadeante, são conflitantes. Em dois estudos, a sobrevida em quatro anos não foi diferente quando pareada à população geral por idade e sexo (ELESBER A. et al, 2007; NUNEZ GIL I. J. et al, 2012).

No entanto, em outros dois estudos o prognóstico foi pior do que inicialmente se acreditava, com a sobrevida em três anos significativamente menor nos indivíduos com diagnóstico de CMT, quando comparados à população geral, predominando, no entanto, como causas de morte, doenças não cardíacas, como as neoplasias (SCHULTZ T. et al, 2012; SHARKEY S. et al, 2010), como demonstrado no apêndice B.

Em um estudo prospectivo, com dados obtidos do Registro Sueco de Angiografia e Angioplastia Coronariana (SCAAR) e o Registro de Informação e Conhecimento sobre Admissões Suecos de Terapia Intensiva (RIKS-HIA), foi observado que a mortalidade precoce e tardia da CMTera similar à mortalidade encontrada na SCA (REDFORS B. et al, 2015).

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Desde a descrição de Sato et al, em 1991, a comunidade médica reconheceu cada vez mais a existência da CMT, diferenciando-a da SCA. Os estudos nessa área tornaram-se abundantes, devido ao aumento da incidência e alta frequência de complicações durante a fase aguda. Esse fator ajudou no enriquecimento da literatura na busca de um fator causal, de sua gênese e possíveis métodos profiláticos. No entanto, após quase 25 anos de extensos esforços para uma melhor compreensão desta cardiomiopatia, o conhecimento atual ainda permanece limitado ao suporte clínico durante a fase aguda.

Hodiernamente, os relatórios clínicos e condutas são baseados, substancialmente, em coortes e séries de casos, com condutas embasadas no consenso de especialistas. Ensaio clínicos randomizados são importantes e necessários para identificar estratégias de diagnóstico e gestão de uma conduta adequada para o tratamento em longo prazo.

REFERÊNCIAS

ABELARD SCHUMAN. WINT G: The Third Killer. Meditations on a Stroke. **The New York Journal of Medicine**, 1967.

ABHISHEK DESHMUKH, et al. Prevalence of Takotsubo cardiomyopathy in the United States. **American Heart Journal**, p. 66-71, 2012.

ATHANASIADIS, B. SCHNEIDER, U. SECHTEM. Role of cardiovascular magnetic resonance in takotsubo cardiomyopathy. **Heart Failure Clinics**, p. 167-176, 2013.

B. SCHNEIDER et al. Complications in the clinical course of takotsubo cardiomyopathy. **International Journal of Cardiology**, p. 199-205, 2014

BYBEE K. A. et al. Systematic review: Transient left ventricular apical ballooning: A syndrome that mimics ST-segment elevation myocardial infarction. **Annals of Internal Medicine**, p. 858-865, 2004.

BYBEE K. A. et al. Electrocardiography cannot reliably differentiate transiente eft ventricular apical ballooning syndrome from anterior ST segment elevation myocardial infarction. **Journal of Electrocardiology**, p. 31-33, 2007.

CITRO R. et al. Tako-tsubo cardiomyopathy and drowning syndrome: Is there a link? **Journal of Cardiovascular Medicine**, p. 469, 2008.

CITRO R. et al. Echocardiographic correlates of acute heart failure, cardiogenic shock, and in-hospital mortality in tako-tsubo cardiomyopathy. **JACC: Cardiovascular Imaging**, p. 119-129, 2014.

CLAIRE RAPHAEL; PRAPA KANAGARATNAM; DARREL P.; FRANCIS. mPre-Morbid Psychiatric and Cardiovascular Diseases in Apical Ballooning Syndrome (Tako-Tsubo/Stress-Induced Cardiomyopathy) Potential Pre-Disposing Factors? **Journal of the American College of Cardiology**. Vol. 55, No. 7, p. 700-703, 2010.

CORRIGAN F. E.C.; JAYARAM G. 2011. Four cases of takotsubo cardiomyopathy linked with exacerbations of psychiatric illness. **Innovations in Clinical Neuroscience**, p. 50-53, 2011.

C. TEMPLIN et al. Clinical Features and Out comes of Takotsubo (Stress)Cardiomyopathy. **The New England Journal of Medicine**, p. 929- 938m 2015.

DIAS A. et al. Antiplatelet therapy in Takotsubo cardiomyopathy: does it improve cardiovascular outcomes during index event? **Heart Vessels**, p. 1285-1290, 2016.

EGLÉKAZAKAUSKAITÉ et al. Takotsubo cardiomyopathy: The challenging diagnosis in clinical routine. **Lithuanian University of Health Sciences**, p. 3, 2014.

ELESBER A. et al. Transient cardiac apical ballooning syndrome: Prevalence and clinical implications of right ventricular involvement. **Journal of the American College of Cardiology**, p. 1082-1083, 2006.

ELESBER A. et al. Four-year recurrence rate and prognosis of the apical ballooning syndrome. **Journal of the American College of Cardiology**, p. 448-452, 2007

FACCIORUSSO et al. Prevalence of Tako-Tsubo Syndrome among patients with suspicion of acute coronary syndrome referred to our centre. **International Journal of Cardiology**, p. 255-259, 2007.

FASOLINO T. Takotsubo cardiomyopathy: A clinical overview. **Clinician Reviews**, p. 32-34, 2013.

GIANNI M. et al. Apical ballooning syndrome or Takotsubo cardiomyopathy: a systematic review. **European Heart Journal**, p. 1523-1529, 2006.

GRIFFIN; LOGUE. Takotsubo cardiomyopathy: A nurse's guide. **Critical Care Nurse**, p. 32-43, 2009.

HERTTING K. et al. Transient left ventricular apical ballooning in a community hospital in Germany. **International Cardiology Journal**, p. 282–288, 2006.

HOEKSTRA et al. Doença de Takotsubo (Síndrome do Coração Partido): uma Doença Subdiagnosticada? **Revista Brasileira de Cardiologia**, p. 327-332, 2014.

I. EL-BATTRAWY et al. Estradiol protection against toxic effects of catecholamine on electrical properties in human-induced pluripotent stem cell derived cardiomyocytes. **International Journal of Cardiology**, p. 195-202, 2018.

ISOGAI T. et al. Early β -blocker use and in-hospital mortality in patients with Takotsubo cardiomyopathy. **eHEART**, p. 1-7, 2016.

ITO K. et al. Assessment of Takotsubo (apical) cardiomyopathy using 99m Tc-tetrofosmin myocardial SPECT: comparison with acute coronary syndrome. **Annals of Nuclear Medicine**, p. 115-122, 2003.

KATO K. et al. Takotsubo syndrome: aetiology, presentation and treatment. **British Cardiovascular Society, Education in Heart**, p. 1461-1467, 2017.

KRAUS A. S.; LILIENFELD A. M. Some Epidemiologic Aspects of The High Mortality Rate In The Young Widowed Group. **Journal of Chronic Diseases**, p. 207, 1959.

KUMAR G.; HOLMES, D. R. JR; PRASAD A. "Familial" apical ballooning syndrome (Takotsubo cardiomyopathy). **International Journal of Cardiology**, p. 444-445, 2010

KUROWSKI et al. Apical and midventricular transient left ventricular dysfunction syndrome (tako-tsubo cardiomyopathy): frequency, mechanisms, and prognosis. **American College of Chest Physicians**, p. 809-816, 2007.

JAE- HYEONG PARK et al. Left Ventricular Apical Ballooning Due to Severe Physical Stress in Patients Admitted to the Medical ICU. Disponível em <[http://journal.chestnet.org/article/S0012-3692\(15\)37960-5/pdf](http://journal.chestnet.org/article/S0012-3692(15)37960-5/pdf)> acessado em janeiro de 2018.

LAFFERTY C. J. et al. Takotsubo Cardiomyopathy Precipitated by Tapering of Anxiolytic Medication: A Case Report. *Clinical Medicine Insights*, p. 1-3, 2017
EITEL et al. Clinical characteristics and cardiovascular magnetic resonance findings in stress (takotsubo) cardiomyopathy. **The JAMA Network**, p. 277-286, 2011.

LUTKINS; REES. Mortality of bereavement. **British Medical Journal**, p. 13-6, 1967.

LYON A. R. et al. Current state of knowledge on Takotsubo syndrome : a position statement from the task force on Takotsubo syndrome of the Heart Failure. **Association of the European Society of Cardiology**, p. 8-27, 2016.

MACIEJ PAWLAK et al. Comparison of on-admission ST-segment elevation tako-tsubo patients and myocardial infarction women: in-hospital course and long-term follow-up. **Chair and Department of Cardiology, Medical University in Warsaw, Poland 2Department of Family Medicine, Medical University in Warsaw**, 2012.

MADIAS C. et al. Acquired long QT syndrome from stress cardiomyopathy is associated with ventricular arrhythmias and torsades de pointes. **Heart Rhythm**, p. 555-561, 2011.

MADIAS, J. E. Plausible speculations on the pathophysiology of Takotsubo syndrome. **International Journal of Cardiology**, p. 19-21, 2015.

MADIAS J. E. Venlafaxine and takotsubo syndrome: Can we learn more from published patient cases? **International Journal of Cardiology**, p. 73-74, 2016.

MAJOR R. H. A History of Medicine. Oxford, **Blackwell Scientific Publications**, p. 1954.

MARON B.J. et al. Contemporary definitions and classification of the cardiomyopathies. An American Heart Association scientific statement from the Council on Clinical Cardiology, Heart Failure and Transplantation Committee; Quality of Care and Outcomes Research and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Groups; and Council on Epidemiology and Prevention. **Circulation, Journal of The American Association**, p.1807–1816, 2006.

MASAYSAY IKUTOMI et al. Takotsubocardiomyopathy in siblings. **Springer Japan, Heart and Vessels**, p. 119-122, 2013.

MATSUOKA K. et al. Evaluation of the arrhythmogenicity of stress-induced "Takotsubo cardiomyopathy" from the time course of the 12-lead surface electrocardiogram. **American Journal of Cardiology**, p. 230-233, 2003.

M. BONACCHI et al. Intractable cardiogenic shock in stress cardiomyopathy with left ventricular outflow tract obstruction: is extra-corporeal life support the best treatment? **European Journal of Heart Failure**, p. 721-727, 2009.

M.G. FRIEDRICH et al. Cardiovascular magnetic resonance in myocarditis: a JACC White Paper. **Journal of the American College of Cardiology**, p. 1475-1487, 2009.

M. MADHAVAN; A. APRASAD, 2010. Proposed Mayo Clinic criteria for the diagnosis of Tako-Tsubo cardiomyopathy and long-term prognosis. **Division Of Cardiovascular Diseases, Mayo Clinic**, p. 240-244, 2010.

M.N. PETERS, P. GEORGE, A.M. IRIMPEN. The broken heart syndrome: Takotsubo cardiomyopathy. *Trends in Cardiovascular Medicine*, p. 351-357, 2015.
NUNEZ GIL I. J. et al. Takotsubo syndrome and heart failure: long-term follow-up. **Revista Española de Cardiología**, p. 996-1002, 2012.

OZAKI K. et al. Manifestation of Latent Left Ventricular Outflow Tract Obstruction in the Acute Phase of Takotsubo Cardiomyopathy. **Internal Medicine**, p. 3413-3420, 2016.

PEREIRA, M. S. et al. Estudo clínico epidemiológico da cardiomiopatia de Takotsubo em um hospital de referência em Fortaleza, Ceará, Brasil. **Archives of Health Investigation**, p. 403- 407, 2017.

PERRY ELLIOTT et al. Classification of the Cardiomyopathies: A Position Statement from the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. **European Heart Journal**, p. 1-5, 2007.

PRASAD, LERMAN, RIHAL. Apical ballooning syndrome (Tako-Tsubo or stresscardiomyopathy): A mimic of acute myocardial infarction. **American Heart Journal**. Vol 155, No 3, p. 404, 2008.

RASHED A. et al. Case Report Use of the Impella 2.5 left ventricular assist device in a patient with cardiogenic shock secondary to takotsubo cardiomyopathy. **British Medical Journal**, 2015.

REDFORS B. et al. Mortality in takotsubo syndrome is similar to mortality in myocardial infarction—A report from the SWEDEHEART Registry. **International Journal of Cardiology**, p. 282-289, 2015.

SANTORO F. et al. Safety and feasibility of levosimendan administration in takotsubo cardiomyopathy: a case series. **Cardiovascular Therapeutics**, p.133-137, 2013.

SANTORO F. et al. Left Ventricular Thrombi in Takotsubo Syndrome: Incidence, Predictors, and Management: Results From the GEIST (German Italian Stress Cardiomyopathy) Registry. **The Journal of the American Heart Association**, 2017.

SATO H. et al. Myocardial stunning due to simultaneous multivessel coronary spasms: a review of 5 cases. **Journal of Cardiology**, p.203-204, 1991.

SCHULTZ T. et al. Stress-induced cardiomyopathy in Sweden: evidence for different ethnic predisposition and altered cardio-circulatory status. **Journal of the American College of Cardiology**, p. 180-186, 2012.

SHAHAR LAVI et al. Sex Differences in Renal and Cardiovascular Function: Physiology and Pathophysiology. Effect of aging on the cardiovascular regulatory systems in healthy women. **American Journal of Physiology**, Vol 292, 2007.

SHARKEY et al. Natural History and Expansive Clinical Profile of Stress (Takotsubo) Cardiomyopathy. **Journal of the American College of Cardiology**, p. 334-338, 2010.

SHARKEY S. W, LESSER J. R, MARON B. J. Takotsubo (stress) cardiomyopathy. **Circulation, Cardiology Patient Page**, p. 460-462, 2011.

SHASM Y-HASSAN; KEITA YAMASAKI. History of takotsubo syndrome: Is the syndrome really described as a disease entity first in 1990? **International Journal of Cardiology**, p. 766-736, 2012.

SINGH K. et al. Systematic review and meta-analysis of incidence and correlates of recurrence of takotsubo cardiomyopathy. **International Journal of Cardiology**, p. 696-701, 2014.

S. KOULOURIS et al. Takotsubo cardiomyopathy: the “broken heart” syndrome. **Hellenic Journal of Cardiology**, p. 451-457, 2010.

S. KURISU et al. Time course of electrocardiographic changes in patients with takotsubo syndrome: comparison with acute myocardial infarction with minimal enzymatic release. **Circulation Journal**, p. 77-81, 2004.

S. KURISU et al. Torsade de pointes associated with bradycardia and takotsubo cardiomyopathy. **Canadian Journal of Cardiology**, p. 640-642, 2008.

S. KURISU et al. Prevalence of incidental coronary artery disease in Takotsubo cardiomyopathy. **Coronary Artery Disease**, p. 214-218, 2009.

SWEETSER W. Mental Hygiene. **The New York Journal of Medicine**, p. 270, 1843.

SZARDIEN S. et al. Mechanisms of stress (Takotsubo) cardiomyopathy. **Heart Failure Clinics**, p. 197-205, 2013.

TOMICH E.; LUERSSSEN E.; KANG C. Takotsubo cardiomyopathy. Disponível em <<http://emedicine.medscape.com/article/1513631-overview#showall>> acessado em janeiro de 2018.

TSUTOMU MURAKAMI et al. Characterization of predictors of in-hospital cardiac complications of takotsubo cardiomyopathy: multi-center registry from Tokyo. **Journal of Cardiology**, p. 269-273, 2014.

YOUNG; BENJAMIN; WALLIS. The Mortality Of Widowers. **The Lancet Journal**, p. 454-457, 1963.

VILLAREAL R.P. et al. Anteroapicalstuning and left ventricular outflow tract obstruction. **Mayo Clinic Proceedings**, p. 79-83, 2001.

APÉNDICE

APENDICE A - DADOS QUANTO AOS TRATAMENTOS JÁ UTILIZADOS DURANTE A FASE AGUDA E CRÔNICA DA CMT

AUTOR	TÍTULO DO TRABALHO	METODOLOGIA APLICADA	AMOSTRA	TRATAMENTO UTILIZADO	DESFECHO
ISOGAI T. ET AL, 2016	Early β -blocker use and in hospital mortality in patients with Takotsubo cardiomyopathy	Estudo de coorte retrospectivo usando a base de dados de internação nacional do Diagnosis Procedure Combination no Japãoanos, que foram admitidos em hospitais entre os anos de 2010 a 2014. O grupo teste utilizou betabloqueadores durante os 30 primeiros dias após o evento, já o grupo controle seguiu sem uso de betabloqueador.	Pacientes com CMT, e idade ≥ 20 anos. (N: 2672)	Uso de Betabloqueador precoce durante os 30 primeiros dias após o evento	Não houve diferença significativa na mortalidade intra-hospitalar entre o grupo que utilizou o betabloqueador precoce e grupo controle
KURISU S. ET AL, 2008	Torsade de pointes associated with bradycardia and takotsubo cardiomyopathy	Dois relatos de caso de Torsade de pointes associado a bradicardia e CMT foram reportados. Em ambos os casos, o bloqueio atrioventricular (BAV) precedeu a ocorrência da CMT. A bradicardia induzida pelo prolongamento do intervalo QT foi amplificada pela ocorrência da CMT, resultando em torsades de pointes	-----	Em ambos os casos foi utilizado uma estimulação ventricular temporária	A estimulação ventricular temporária diminuiu o intervalo QT e preveniu a recorrência do torsade de pointes. Como o BAV recorreu ou persistiu mesmo após a resolução da CMT, os pacientes receberam marcapassos permanentes

M. BONACCHI ET AL, 2009	Intractable cardiogenic shock in stress cardiomyopathy with left ventricular outflow tract obstruction: is extra-corporeal life support the best treatment?	Dois relatos de caso onde foi usado oxigenação por membrana extracorpórea em dois casos onde a CMT complicou com choque cardiogênico refratário grave	-----	Em ambos os casos foi utilizado oxigenação por membrana extracorpórea	A oxigenação por membrana extracorpórea permitiu o desmame da droga inotrópica. O paciente se recuperou completamente e a normalização da FEV foi documentada por ecocardiografia no sétimo dia
OZAKI K. ET AL, 2016	Manifestation of Latent Left Ventricular Outflow Tract Obstruction in the Acute Phase of Takotsubo Cardiomyopathy	22 casos de CMT foram vivenciados durante três anos, de janeiro de 2010 a dezembro de 2012, no hospital geral da cidade de Niigata. . Quatro destes 22 casos complicaram com obstrução do trato de saída do VE durante a fase aguda	Encontramos 22 pacientes com CMT (N: 22)	Uso de betabloqueador na CMT complicada com obstrução do trato de saída do VE	A resolução completa da obstrução do trato de saída do VE foi alcançada em poucos dias com normalização do movimento da parede ventricular esquerda após a administração de betabloqueadores
RASHED A. ET AL, 2015	Case Report Use of the Impella 2.5 left ventricular assist device in a patient with cardiogenic shock secondary to takotsubo cardiomyopathy	Um relato de caso de choque cardiogênico refratário secundário à CMT por estresse, sendo implantado um dispositivo de assistência ventricular esquerda (Impella)		Foi implantado um dispositivo de assistência ventricular esquerda (Impella) no paciente com choque cardiogênico	A recuperação notável ocorreu dentro das 48 horas após o implante, com aumento significativo na FEV. Houve apenas hipocinesia apical residual mínima observada na ventriculografia repetida após o implante
SANTORO F. ET AL, 2013	Safety and feasibility of levosimendan administration in takotsubo cardiomyopathy: a case series	Análise prospectiva de pacientes com diagnóstico de CMT. O curso clínico, ECG, função ventricular esquerda e eventos adversos no follow up foram registrados. Esses pacientes foram admitidos no Hospital Universitário, na Unidade Cuidados Cardíacos Agudos, em Foggia- Itália, de 2008 a dezembro de 2012	Foram analisados 13 pacientes com CMT que evoluíram com FEV <35% ou que tiveram pelo menos um fator de risco adicional para o desenvolvimento de insuficiência cardíaca. (N: 13)	Todos os 13 pacientes foram tratados com infusão contínua de levosimendan nas primeiras 24hrs após a admissão	A FEV melhorou em todos os pacientes e nenhum desenvolveu obstrução do trato de saída do VE.

SANTORO F. ET AL, 2017	Left Ventricular Thrombi in Takotsubo Syndrome: Incidence, Predictors, and Management: Results From the GEIST (German Italian Stress Cardiomyopathy) Registry	foram inscritos pacientes em um registro internacional multicêntrico com diagnóstico de CMT. Características clínicas e dados ecocardiográficos foram avaliados e obtidos no momento da admissão, durante a internação e no seguimento ambulatorial, após 3 meses (em média 984 a 908 dias)	Dos 541 pacientes com diagnóstico de CMT, 12 pacientes (2,2%) desenvolveram trombos do VE apresentando padrão de balonismo apical (N: 12)	Todos os pacientes que apresentaram trombo em VE foram tratados com anticoagulação oral durante 3 meses.	Terapia de anticoagulação oral por 3 meses parece razoável nesses pacientes de alto risco
SINGH K. ET AL, 2014	Systematic review and meta-analysis of incidence and correlates of recurrence of takotsubo cardiomyopathy	O estudo em questão realizou uma revisão sistemática e meta-análise. Foram incluídas pesquisas originais em língua inglesa desde o início até a primeira semana de janeiro de 2014 que relataram dados de recorrência em pacientes com CMT, recrutando ≥ 5 participantes com ≥ 3 meses de acompanhamento. As medicações de alta na admissão ao índice incluíram Betabloqueadores, em 66,8% e inibidores da ECA (IECA) e BRA em 67,4%	Dos 298 estudos pesquisados, 31 coortes (1664 pacientes com CMT) foram incluídos nas análises. (N:1664)	Betabloqueadores, IECA e BRA	A taxa de recorrência foi independente do uso de betabloqueadores, mas inversamente correlacionada ($r = -0,45$, $p = 0,016$) com uso de IECA / BRA. IECA e BRA podem reduzir o risco de recorrência

APÊNDICE B – DADOS EM RELAÇÃO A SOBREVIDA EM LONGO PRAZO DOS PACIENTES COM CMT

AUTOR	TÍTULO DO TRABALHO	METODOLOGIA	TAXA DE RECORRÊNCIA	SOBREVIDA	SOBREVIDA COMPARA A GRUPO CONTROLE
ELESBER A.A. et al, 2007	Four-year recurrence rate and prognosis of the apical ballooning syndrome	Estudo retrospectivo de pacientes diagnosticados com CMT. N=100	Em 4,6 anos, 31 persistiram com dor torácica. 10 pacientes evoluíram com recorrência da síndrome	17 pacientes morreram em 4,7-4,8 anos de estudo.	Não houve diferença na sobrevida ou na sobrevida cardiovascular para uma faixa etária população correspondente
NUNEZ GIL I. J. et al, 2012	Tako-tsubo syndrome and heart failure: long-term follow-up	Registro prospectivo de pacientes com CMT N=100	Em 3,7 anos de acompanhamento, 4 pacientes evoluíram com recorrência da síndrome	9 pacientes morreram no período da pesquisa	Não houve diferença na sobrevida ou na sobrevida cardiovascular para uma faixa etária população correspondente
SCHULTZ T. et al, 2012	Stress-induced cardiomyopathy in Sweden: evidence for different ethnic predisposition and altered cardio-circulatory status.	Registro prospectivo de pacientes com CMT N=115	Em 3 anos, 15 pacientes evoluíram com recorrência da síndrome	Em 30 meses após o episódio da CMT, a mortalidade foi de 6% (N=7). Em 3 anos, chegou a 10% (N= 10)	A sobrevida foi significativamente menor nos indivíduos com diagnóstico de CMT quando comparados a população geral
SHARKEY S. W. et al, 2010	Natural history and expansive clinical profile of stress (tako-tsubo) cardiomyopathy	Estudo de coorte N= 135	Entre 3 semanas a 4,4 anos, 7 pacientes evoluíram com recorrência da síndrome	Na fase aguda, 3 indivíduos vieram a óbito. Em 4,4 anos, 17 vieram a óbito	A sobrevida foi significativamente menor nos indivíduos com diagnóstico de CMT quando comparados a população geral