

Cardiomiopatia de Takotsubo em Pacientes com Câncer

Takotsubo Cardiomyopathy in Patients with Cancer

Ariane Vieira Scarlatelli Macedo,¹ Gustavo Luiz Gouvêa de Almeida Junior,² Marília Harumi Higuchi dos Santos Rehder³

Santa Casa de Misericórdia de São Paulo,¹ São Paulo, SP – Brasil

Casa de Saúde São José,² Rio de Janeiro, RJ – Brasil

Instituto do Câncer do Estado de São Paulo – ICESP – HCFMUSP,³ São Paulo, SP – Brasil

Resumo

A Cardiomiopatia de Takotsubo (CT) nos pacientes com câncer tem sido descrita predominantemente como uma complicação cardiotoxica da terapia oncológica ou secundária à sobrecarga de catecolaminas em tumores específicos como os feocromocitomas. Os mecanismos fisiopatológicos da CT não são completamente conhecidos. O diagnóstico da doença pode ser desafiador, e muitas vezes negligenciado durante o tratamento anticâncer, dada a ampla gama de efeitos cardiotoxícos das terapias antineoplásicas. Contudo, a CT na oncologia existe mais frequentemente do que se acreditava, e deve ser incluída no diagnóstico diferencial por médicos que lidam com pacientes com câncer. A suspeita aumentada é crucial para um diagnóstico mais precoce e um tratamento para melhora dos desfechos. Além de uma estratégia de modelo de risco na identificação dos pacientes oncológicos com maior risco de desenvolverem CT, esperam-se a realização de estudos translacionais, os quais poderiam esclarecer os mecanismos subjacentes da CT, revelar alvos para a prevenção e tratamento, e determinar se reexposição do paciente aos mesmos agentes anticâncer ou a agentes equivalentes seria seguro e viável.

Introdução

A Cardiomiopatia de Takotsubo (CT) é uma forma de insuficiência cardíaca aguda, caracterizada por disfunção regional do ventrículo esquerdo e/ou do ventrículo direito, usualmente reversível, causada, na maioria dos casos, por estresse físico ou emocional agudo na ausência de doença arterial coronária obstrutiva. Em 2006, a *American Heart Association* classificou a CT no grupo de cardiomiopatias adquiridas, sob o nome de cardiomiopatia induzida por estresse.¹ Subsequentemente, em 2018, a *European Society*

of Cardiology (ESC) atualizou seus critérios diagnósticos, incluindo feocromocitoma como uma causa específica de CT e a possibilidade da coexistência entre doença coronária e CT.²

As principais manifestações da CT são: dor torácica, dispneia, alterações eletrocardiográficas da isquemia, leve aumento das enzimas cardíacas e disfunção ventricular segmentar.³

Os pacientes com câncer apresentam muitos fatores fisiopatológicos e de estresse em comum com pacientes com CT. Essa relação foi recentemente descrita na literatura médica, e aqueles pacientes que desenvolvem CT com uma história prévia de câncer ou doença ativa apresentam um pior prognóstico.⁴

Atualmente, a CT tem sido considerada um epifenômeno da cardiotoxicidade em pacientes com câncer.⁵ Alguns agentes quimioterápicos, agentes com alvos moleculares e inibidores de *checkpoints* imunológicos (ICI) podem estar relacionados à CT. Sabe-se que toxicidades cardiovasculares associadas ao tratamento oncológico têm um amplo espectro, e a CT induzida por quimioterapia é um fenômeno raro, porém reconhecido desse espectro.⁵

O objetivo deste artigo é fazer uma revisão da associação entre câncer e CT e propor um seguimento clínico para pacientes com câncer quanto à prevenção e tratamento do CT.

Epidemiologia

A incidência de CT em pacientes com câncer é equivalente em homens e mulheres, embora haja uma aparente predisposição em mulheres na população geral.⁶ A coexistência entre CT e câncer é mais frequente que se pensava. Os pacientes oncológicos têm uma incidência mais alta de CT que pacientes não oncológicos, com uma incidência média de cerca de 53 em 100.000 hospitalizações relacionadas à quimioterapia versus 20,4 em 100.000 na população geral.⁷

Evidências recentes mostram que a prevalência de neoplasias é maior em pacientes com CT em comparação a pacientes da mesma idade e sexo sem a síndrome, variando de 4% a 29%, tanto no momento do diagnóstico como durante o acompanhamento.^{8,9}

Inicialmente, a CT pode simular uma síndrome coronária aguda (SCA), com sinais, sintomas, e alterações eletrocardiográficas e de biomarcadores de lesão miocárdica muito similares, representando um diagnóstico desafiador.

Palavras-chave

Cardiomiopatia de Takotsubo; Neoplasias; Cardiotoxicidade

Correspondência: Ariane Vieira Scarlatelli Macedo •

Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo – Cardiologia – Rua Dr. Cesário da Mota Junior, 112. CEP 01221-020, Santa Cecília, São Paulo, SP – Brasil

E-mail: arianevsm@yahoo.com.br

Artigo recebido em 28/11/2022, revisado em 28/11/2022, aceito em 01/12/2022

DOI: <https://doi.org/10.36660/abchf.20220083>

De fato, até 6% dos pacientes com diagnóstico de SCA na sala de emergência têm um diagnóstico final de CT.¹⁰ Existem dois modelos de apresentação clínica desta síndrome, como descrito na Tabela 1.

O modelo secundário da CT apresenta aspectos epidemiológicos diferentes do modelo primário – maior prevalência em homens, alcançando 50% em alguns estudos, com o grupo etário mais abrangente, geralmente acima de 40 anos. Desenvolve-se geralmente após poucos dias de internação.¹¹ As diferenças são apresentadas na Tabela 2.

A CT em pacientes com câncer normalmente tem o segundo tipo de apresentação, como complicação cardíaca em pacientes submetidos a tratamentos com múltiplos medicamentos para câncer durante a internação.¹²

Foi demonstrado que pacientes com tumores sólidos são mais propensos à CT que pacientes com neoplasias hematológicas. O câncer de mama, seguido de tumores do sistema gastrointestinal e do trato respiratório são os tipos de câncer mais comumente associados à CT.^{8,9,13,14}

Em um grande estudo do tipo coorte conduzido nos Estados Unidos da América, foram analisados mais de quatro milhões de pacientes internados com câncer ativo e a prevalência de CT nesses pacientes foi de 12%. Os pesquisadores também avaliaram a associação entre o tipo de tumor primário e o risco de CT, e encontraram que somente câncer de mama e câncer de pulmão apresentaram associação com risco de CT.¹³ Ainda, a CT parece ser mais prevalente entre pacientes com doença avançada ou recorrente.¹⁴

O primeiro registro nacional de CT do Brasil, o REMUTA (Registro Multicêntrico de Takotsubo) incluiu 169 pacientes admitidos com CT primária ou secundária. Observou-se uma incidência de 14,7% de pacientes com diagnóstico prévio ou atual de câncer.¹⁵ A figura 1 apresenta uma alta taxa de complicações em pacientes internados com CT no registro REMUTA, e tais complicações foram bem mais comuns em pacientes com CT secundária.

Fisiopatologia

Existem vários mecanismos fisiopatológicos propostos para a CT, sendo a ativação do sistema nervoso simpático e o vasoespasm coronário os principais.⁵

Há vários gatilhos para a CT no câncer. Os pacientes com câncer estão constantemente sob fatores de estresse que aumentam o risco de desenvolver CT. Primeiro, o estresse emocional que um diagnóstico de câncer e seu tratamento impõem aos pacientes podem aumentar a carga adrenérgica. Ainda, os pacientes são frequentemente submetidos ao estresse físico de cirurgias e procedimentos diagnósticos, e à dor, e a algumas complicações físicas da quimioterapia tais como anemia e desidratação, que podem levar à hipercinesia.^{4,16-21}

Esses fatores causais e predisponentes explicam a hipótese das múltiplas mutações (*multi-hit*) para CT em pacientes com câncer.²²

A figura 2 ilustra os mecanismos fisiopatológicos envolvidos na CT nos pacientes com câncer.

Tabela 1 – Modelos da apresentação clínica da cardiomiopatia de Takotsubo

Modelo da apresentação clínica da cardiomiopatia de Takotsubo	
Primária	Sintomas cardíacos agudos são a causa primária da busca por assistência médica
Secundária	Ocorre em pacientes já internados por razões diferentes de doença cardíaca, como uma complicação da condição primária ou seu tratamento. É o modelo mais frequente nos pacientes com câncer.

Tabela 2 – Diferenças entre cardiomiopatia de Takotsubo primária e secundária¹¹

	CT primária	CT secundária
Apresentação	Na admissão na emergência	Durante internação, no pós-operatório ou na terapia intensiva
Diagnóstico	Rápido, com base na história de dor torácica e dispneia, eletrocardiograma anormal e/ou troponina elevada e ecocardiograma com alteração típica. Cateterismo de urgência quase sempre confirma o diagnóstico por exclusão de SCA.	Feito geralmente após o paciente apresentar piora clínica, instabilidade hemodinâmica, arritmia, sinais de insuficiência cardíaca. O cateterismo é realizado em proporções muito menores.
Sexo	90% mulheres	50% mulheres
Idade	> 60 anos	> 40 anos
Complicações	Poucas, leves e transitórias	Alta incidência de choque, ventilação mecânica, uso de aminas vasoativas e suporte circulatório mecânico.
Mortalidade hospitalar	Baixa: cerca de 5%	Alta: pode alcançar 30%

CT: Cardiomiopatia de Takotsubo; SCA: síndrome coronariana aguda.

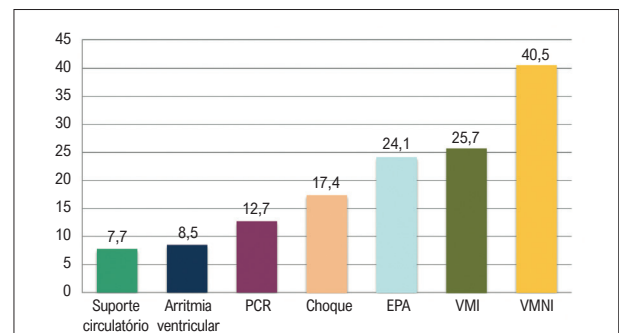


Figura 1 – Complicações hospitalares na Cardiomiopatia de Takotsubo no registro REMUTA. PCR: parada cardiorrespiratória; EPA: edema pulmonar agudo; VMI: ventilação mecânica invasiva; VMNI: ventilação mecânica não-invasiva.¹⁵

Artigo de Revisão

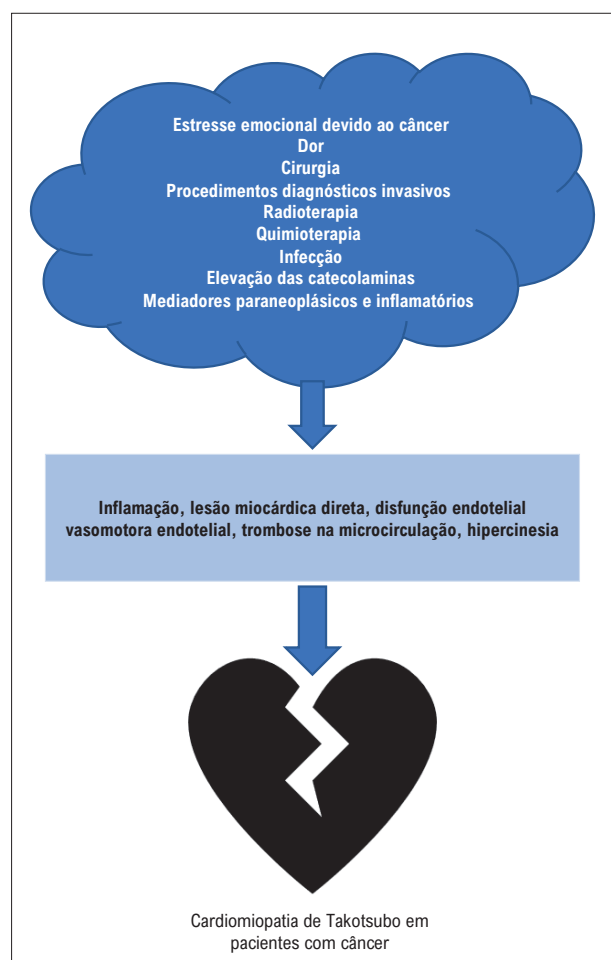


Figura 2 – Potenciais gatilhos e mecanismos fisiopatológicos propostos envolvidos na cardiomiopatia de Takotsubo em pacientes com câncer.

Diagnóstico e manejo

A dor torácica ou a dispneia durante ou após o tratamento anticâncer é a apresentação clínica da CT; no entanto, em 26,8% dos pacientes, o choque cardiogênico pode ser a primeira manifestação, sendo potencialmente fatal.^{23,24}

Outras complicações incluem insuficiência respiratória, edema pulmonar, arritmias, trombos cardíacos, ou parada cardíaca.¹⁴

O tempo mediano para o início da CT é de dois dias após o início do tratamento,²³ e o diagnóstico de CT usando critérios disponíveis foi sugerido.^{25,26}

Investigações em um paciente com câncer e CT presumida devem incluir o exame clínico, ECG, ecocardiograma transtorácico, biomarcadores cardíacos, e ressonância magnética cardíaca como mostrado na figura 3.^{25,27,28}

Os critérios diagnósticos para CT são mostrados na tabela 3. Observa-se que, em 2018, a ESC atualizou essa classificação, incluindo duas alterações importantes: a inclusão do feocromocitoma como causa de CT e a exclusão da doença arterial coronariana como um critério de exclusão, contanto que a mudança na contratilidade se estende para além do

território coronariano afetado.²⁵ Ainda, o evento coronariano agudo em si pode ser um gatilho para a CT.²⁸

A maioria dos pacientes necessita de angiografia coronária invasiva para excluir infarto do miocárdio agudo. Em pacientes com doença maligna avançada ou trombocitopenia importante em que a angiografia coronária invasiva é contraindicada, recomenda-se uma angiografia coronária por tomografia computadorizada. Estudos de imagem cardíaca devem ser conduzidos o mais cedo possível quando o diagnóstico é apenas presumido, considerando que a disfunção ventricular esquerda pode ser transitória. Se disfunção substancial for detectada, recomenda-se repetir o exame de imagem para se confirmar a recuperação.²⁸

A ressonância magnética cardíaca é uma importante ferramenta diagnóstica, especialmente nos casos em que se deve excluir a miocardite como um diagnóstico diferencial, ou nos casos de CT focal, em relação ao território coronário, para avaliar se o padrão de realce tardio é típico de doença isquêmica ou não. O realce pode estar presente em uma minoria de pacientes – fragmentado e não típico para doença arterial coronariana, mas ausente na maioria dos casos. Adicionalmente, ele quantifica com precisão a função ventricular esquerda e direita, e detecta complicações tais como trombos, derrame pleural e pericárdica.²⁶

Além disso, sugere-se interromper o tratamento anticâncer em pacientes com síndrome de Takotsubo, bem como evitar fármacos que prolongam o intervalo QT.²⁵

Em casos de CT associada ao uso de ICI, o papel da imunossupressão não é conhecido; na presença de inflamação do miocárdio em padrão de CT na ressonância magnética cardíaca, recomenda-se o uso de metilprednisolona intravenosa, dada à sobreposição entre CT induzida por ICI e miocardite induzida por ICI. As informações sobre a viabilidade de uma reexposição aos ICI após CT e recuperação da função ventricular esquerda são limitadas.²⁸

A discussão por uma equipe multidisciplinar é recomendada após a recuperação da fase aguda da CT e, do ponto de vista oncológico, caso seja necessário reiniciar a terapia anticâncer, recomenda-se um seguimento cardíaco.²⁸

Quimioterapia e Cardiomiopatia de Takotsubo

A CT ocorre durante o tratamento oncológico, e é comumente atribuída à cardiotoxicidade aguda do tratamento, principalmente danos nos cardiomiócitos induzidos por radicais livres. Os principais agentes quimioterápicos associados com CT são 5-fluorouracil, capecitabina, citarabina, hidroxiureia, daunorrubicina, cisplatina, docetaxel e paclitaxel.²⁹

Entre os pacientes com câncer expostos a esses medicamentos, aqueles com fatores de risco como sexo feminino, idade superior a 45 anos, hipertensão, dislipidemia, anemia, doença pulmonar e neurológica estavam mais predispostos a desenvolverem CT.⁵

Possivelmente, uma correlação entre diferentes agentes estressores do câncer, inflamação, e catecolaminas liberadas por citocinas, podem explicar as diferenças nas manifestações

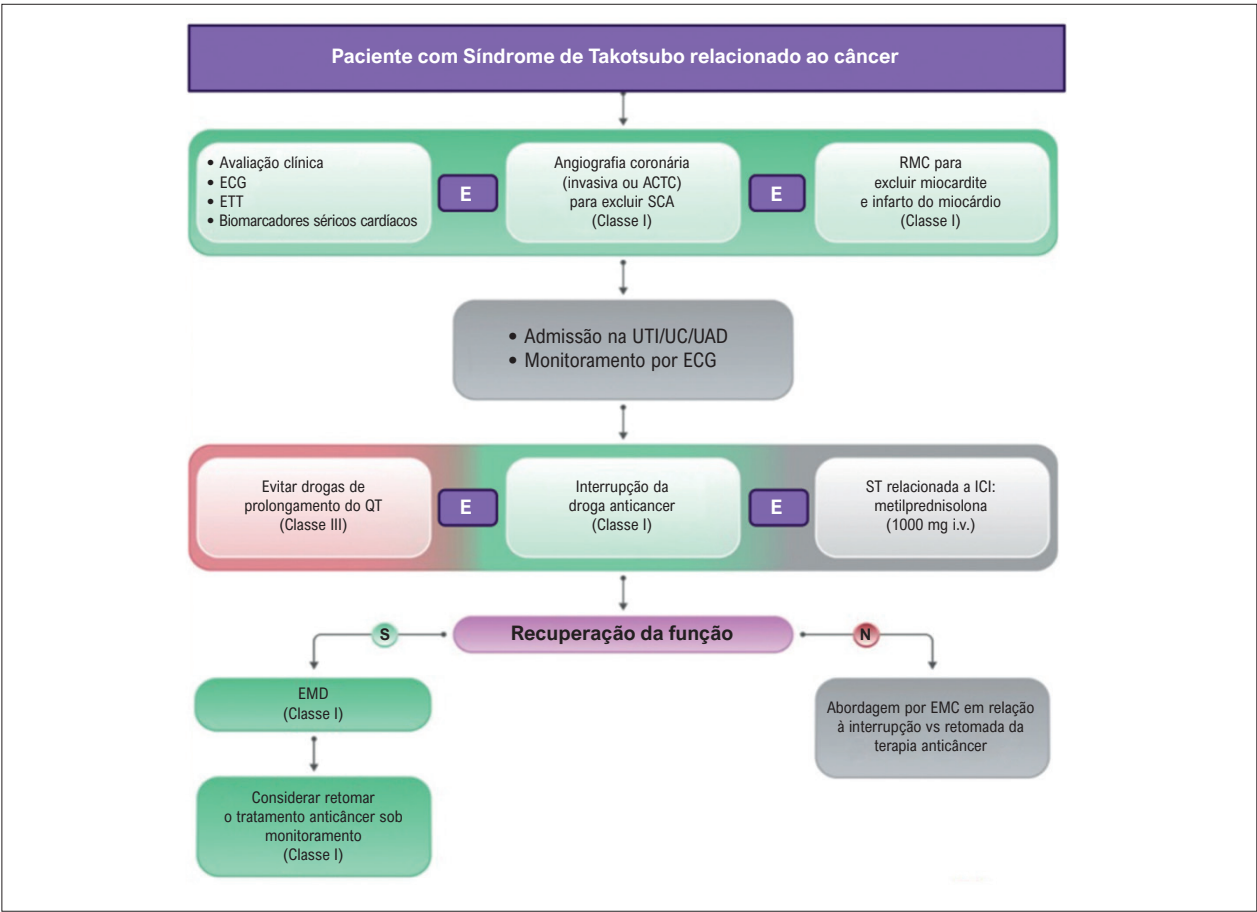


Figura 3 – Diagnóstico e manejo da síndrome de Takotsubo relacionada ao câncer. SCA: síndrome coronária aguda; ACTC: angiografia coronária por tomografia computadorizada; UC: unidade coronariana; UAD: unidade de alta dependência; ECG: eletrocardiograma; ICI: inibidor de checkpoints imunológicos; i.v.: intravenoso; EMD: equipe multidisciplinar; RMC: ressonância magnética cardíaca.²⁸

Tabela 3 – Critérios diagnósticos para cardiomiopatia de Takotsubo²⁵

1	Presença de disfunção ventricular esquerda transitória. Disfunção ventricular direita associada pode ocorrer. A contratilidade anormal estende-se para além do território de uma artéria idade coronária epicárdica. Em casos raros de CT focal, ela pode estar restrita a um território.
2	Estresse físico ou emocional geralmente precede o evento, mas não é mandatório
3	Doença neurológica aguda e feocromocitoma podem ser um gatilho para CT
4	Alterações eletrocardiográficas agudas estão quase sempre presentes, mas em casos raros, o eletrocardiograma pode ser normal
5	Níveis de biomarcadores cardíacos (CK ou troponina) estão moderadamente elevados, bem como BNP
6	Doença arterial coronariana significativa pode coexistir com CT
7	Evidência de miocardite aguda pode não existir

CT: cardiomiopatia de Takotsubo; ECG: eletrocardiograma; CK: creatina quinase; BNP: peptídeo natriurético tipo B.

da CT nos pacientes com câncer. Outros tratamentos oncológicos já foram associados à CT.²⁹

O bevacizumabe está associado a efeitos adversos cardiovasculares específicos, particularmente tromboembolismo arterial.³⁰ Em modelos animais, observou-se que o bloqueio na via de sinalização de fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) poderia dilatar os ventrículos

e reduzir a função contrátil, conduzindo à insuficiência cardíaca.³¹

O rituximabe também induz eventos adversos cardíacos, incluindo arritmia e, com menos frequência, infarto do miocárdio. Recentemente foi relatada a ocorrência de disfunção ventricular aguda após a infusão de rituximabe, indicando que mudanças nos níveis de fator de crescimento β podem ter

Artigo de Revisão

levado à formação de fibras de reticulina (presente de maneira difusa nos músculos cardíacos), gerando uma redução na condução e na contratilidade do miocárdio.³² Para anticorpos monoclonais e agentes imunoterápicos, foram demonstrados alguns supostos efeitos cardiotóxicos e pró-inflamatórios do pembrolizumabe e trastuzumabe combinados, e é possível que tais efeitos seriam mediados por uma expressão exacerbada de vias relacionadas à inflamação.³³

Implicações clínicas

Os pacientes com câncer que desenvolvem CT têm um prognóstico pior.^{5,8} Uma meta-análise avaliando os desfechos clínicos nessa população mostrou que pacientes que apresentam ambas as condições apresentam maior probabilidade de uso de ventilação mecânica, maior tempo de terapia intensiva e aumento em três vezes no risco relativo de eventos clínicos em comparação a pacientes com CT e sem câncer.⁸

O RETAKO, um registro de CT desenvolvido entre 2002 e 2019 em 38 hospitais, incluiu pacientes com história de qualquer doença maligna ou tumor, mesmo que benigno, que receberam quimioterapia, radioterapia ou cirurgia específica, atual ou no passado. Cento e vinte e nove pacientes (11,8%) apresentavam neoplasia de qualquer tipo, em uma coorte de 1.097 pacientes com CT. Os resultados mostraram que, durante a internação hospitalar, os pacientes com câncer sofreram mais complicações, destacando insuficiência cardíaca e choque, insuficiência renal aguda, e uma tendência a infecções combinadas. No seguimento, eles apresentaram maior mortalidade e mais eventos graves combinados (MACE), com uma tendência não significativa em recorrências ou readmissões.³⁴ No registro REMUTA, os pacientes com CT e uma história prévia ou atual de câncer apresentaram uma mortalidade hospitalar significativamente mais alta que aqueles sem diagnóstico de câncer (16% vs. 9%, $p < 0,05$).¹⁵

A CT nos pacientes com câncer pode levar a interrupções na quimioterapia, o que pode afetar de maneira adversa os desfechos oncológicos. É importante ressaltar que os pacientes com câncer têm risco aumentado para CT enquanto estão em tratamento oncológico – cirurgia, radiação ou quimioterapia.⁵

Os pacientes com câncer devem ser monitorados de perto e cuidadosamente para a identificação daqueles em maior risco de desenvolverem CT, e a realização de um diagnóstico precoce e tratamento eficaz.

Acompanhamento de paciente com câncer e risco de TC

Os pacientes com maior risco de desenvolverem TC devem ter um seguimento clínico mais rígido. A diretriz brasileira de cardio-oncologia recomenda, idealmente, uma consulta com um cardiologista, e testes basais tais como ECG, exames laboratoriais (hemograma, provas de função tireoidiana, peptídeo natriurético tipo B, testes de função renal e hepática, e troponina cardíaca) e ecocardiograma se possível no terceiro, sexto e 12º mês. Além dessas recomendações gerais para seguimento cardíaco dos pacientes com câncer, exames adicionais devem ser considerados sempre que o paciente

com câncer for submetido a novos procedimentos diagnósticos e terapêuticos durante o tratamento oncológico, uma vez que esses podem levar ao aparecimento de CT.³⁵ A figura 4 apresenta o seguimento clínico dessa população de maior risco.

Conclusão

Os pacientes com câncer apresentam maior probabilidade de desenvolverem CT.⁵ Quando isso ocorre, o prognóstico é significativamente pior que em pacientes sem câncer, já que, além da morbidade, o tratamento anticâncer é geralmente interrompido ou modificado, o que pode piorar ainda mais a condição clínica dos pacientes.²⁸ Estratégias para o seguimento clínico rigoroso dos pacientes em maior risco de desenvolverem CT podem ser implementadas para se estabelecer um rápido diagnóstico e um tratamento eficaz. Uma estratégia de modelo de risco, usando ferramentas de dados modernas, tais como inteligência artificial e *machine learning* poderia auxiliar na identificação de pacientes com o maior risco de desenvolverem CT. Ainda, estudos translacionais podem contribuir ao entendimento do mecanismo subjacente da CT, revelando alvos para a

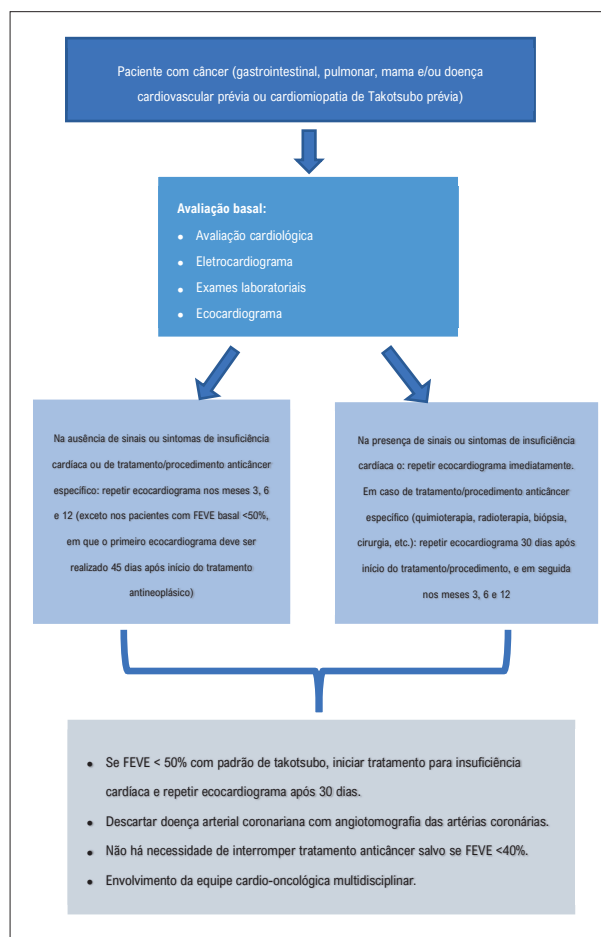


Figura 4 – Acompanhamento clínico de pacientes com câncer em maior risco de desenvolverem cardiomiopatia de Takotsubo. FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo (figura original dos autores).

prevenção e o tratamento, e se a reexposição do paciente aos mesmos agentes anticâncer ou a agentes equivalentes seria seguro e viável.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa, Redação do manuscrito e Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Macedo AVS, Almeida Junior GLG, Rehder MHHS.

Potencial conflito de interesse

Não há conflito com o presente artigo

Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação acadêmica

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

Aprovação ética e consentimento informado

Este artigo não contém estudos com humanos ou animais realizados por nenhum dos autores.

Referências

1. Maron BJ, Towbin JA, Thiene G, Antzelevitch C, Corrado D, Arnett D, 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*. 2006;113(14):1807-16. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.174287.
2. Ghadri JR, Wittstein IS, Prasad A, Sharkey S, Dote K, Akashi YJ, et al. International Expert Consensus Document on Takotsubo Syndrome (Part I): Clinical Characteristics, Diagnostic Criteria, and Pathophysiology. *Eur Heart J*. 2018;39(22):2032-46. doi: 10.1093/eurheartj/ehy076.
3. Templin C, Ghadri JR, Diekmann J, Napp LC, Bataiosu DR, Jaguszewski M, et al. Clinical Features and Outcomes of Takotsubo (Stress) Cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2015;373(10):929-38. doi: 10.1056/NEJMoa1406761.
4. Desai R, Desai A, Abbas SA, Patel U, Bansod S, Damarlapally N, et al. National Prevalence, Trends and Outcomes of Takotsubo Syndrome in Hospitalizations with Prior History of Mediastinal/Intrathoracic Cancer and Radiation Therapy. *Int J Cardiol*. 2020;309:14-18. doi: 10.1016/j.ijcard.2020.02.036.
5. Keramida K, Farmakis D, Filippatos G. Cancer and Takotsubo Syndrome: From Rarity to Clinical Practice. *ESC Heart Fail*. 2021;8(6):4365-69. doi: 10.1002/ehf2.13741.
6. Guha A, Dey AK, Miller E, Fradley MG, Desai NR, Addison D. Trends in Reported Cardiovascular Disease and Hospitalizations in Cancer Patients-Cardio-oncology Patterns Over 14-year from Two Nationally Representative Datasets. *Circulation*. 2019;140(Suppl_1):A12013-A.
7. Deshmukh A, Kumar G, Pant S, Rihal C, Murugiah K, Mehta JL. Prevalence of Takotsubo Cardiomyopathy in the United States. *Am Heart J*. 2012;164(1):66-71.e1. doi: 10.1016/j.ahj.2012.03.020.
8. Brunetti ND, Tarantino N, Guastafierro F, De Gennaro L, Correale M, Stiermaier T, et al. Malignancies and Outcome in Takotsubo Syndrome: A Meta-Analysis Study On Cancer and Stress Cardiomyopathy. *Heart Fail Rev*. 2019;24(4):481-8. doi: 10.1007/s10741-019-09773-6.
9. Cammann VL, Sarcon A, Ding KJ, Seifert B, Kato K, Di Vece D, et al. Clinical Features and Outcomes of Patients with Malignancy and Takotsubo Syndrome: Observations from the International Takotsubo Registry. *J Am Heart Assoc*. 2019;8(15):e010881. doi: 10.1161/JAHA.118.010881.
10. Lyon AR, Bossone E, Schneider B, Sechtem U, Citro R, Underwood SR, et al. Current State of Knowledge on Takotsubo Syndrome: A Position Statement from the Taskforce on Takotsubo Syndrome of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail*. 2016;18(1):8-27. doi: 10.1002/ehf.424.
11. Chockalingam A. Stress Cardiomyopathy of the Critically Ill: Spectrum of Secondary, Global, Probable and Subclinical Forms. *Indian Heart J*. 2018;70(1):177-84. doi: 10.1016/j.ihj.2017.04.005.
12. da Silva Costa IBS, Figueiredo CS, Fonseca SMR, Bittar CS, de Carvalho Silva CMD, Rizk SI, et al. Takotsubo Syndrome: An Overview of Pathophysiology, Diagnosis and Treatment with Emphasis On Cancer Patients. *Heart Fail Rev*. 2019;24(6):833-46. doi: 10.1007/s10741-019-09813-1.
13. Javaid AI, Monlezun DJ, Iliescu C, Tran P, Filipescu A, Palaskas N, et al. Stress Cardiomyopathy in Hospitalized Patients with Cancer: Machine Learning Analysis by Primary Malignancy Type. *ESC Heart Fail*. 2021;8(6):4626-34. doi: 10.1002/ehf2.13647.
14. Giza DE, Lopez-Mattei J, Vejpongsa P, Munoz E, Iliescu C, Kitkungvan D, et al. Stress-Induced Cardiomyopathy in Cancer Patients. *Am J Cardiol*. 2017;120(12):2284-88. doi: 10.1016/j.amjcard.2017.09.009.
15. Almeida Junior GLG, Mansur Filho J, Albuquerque DC, Xavier SS, Pontes Á, Gouvêa EP, et al. Takotsubo Multicenter Registry (REMUTA) - Clinical Aspects, In-Hospital Outcomes, and Long-Term Mortality. *Arq Bras Cardiol*. 2020;115(2):207-16. doi: 10.36660/abc.20190166.
16. Y-Hassan S, Falhammar H. Pheochromocytoma- And Paraganglioma-Triggered Takotsubo Syndrome. *Endocrine*. 2019;65(3):483-93. doi: 10.1007/s12020-019-02035-3.
17. Desai A, Noor A, Joshi S, Kim AS. Takotsubo Cardiomyopathy in Cancer Patients. *Cardiooncology*. 2019;5:7. doi: 10.1186/s40959-019-0042-9.
18. Khan NAJ, Pacioles T, Alsharedi M. Atypical Takotsubo Cardiomyopathy Secondary to Combination of Chemo-Immunotherapy in a Patient with Non-Small Cell Lung Cancer. *Cureus*. 2020;12(7):e9429. doi: 10.7759/cureus.9429.
19. Kanamori H, Tsutsumi Y, Mori A, Kawamura T, Obara S, Shimoyama N, et al. Delayed Reduction in Left Ventricular Function Following Treatment of Non-Hodgkin's Lymphoma with Chemotherapy and Rituximab, Unrelated to Acute Infusion Reaction. *Cardiology*. 2006;105(3):184-7. doi: 10.1159/000091416.
20. Bilal M, Raza M, Molloy M, Kelly P, Kelly M, Shahzad M. Chemotherapy induced takotsubo cardiomyopathy. *J Hosp Med Manage*. 2021;7(8):286.
21. Arunachalam K, Gnanaguruparan S, Paulowski J. Takotsubo Cardiomyopathy and LV Outflow Tract Obstruction After Initiation of Novel Oral Chemotherapy. *R I Med J*. 2020;103(10):40-43.
22. Pfeffer TJ, Pietzsch S, Hilfiker-Kleiner D. Common Genetic Predisposition for Heart Failure and Cancer. *Herz*. 2020;45(7):632-636. doi: 10.1007/s00059-020-04953-9.
23. Carbone A, Bottino R, Russo V, D'Andrea A, Liccardo B, Maurea N, et al. Takotsubo Cardiomyopathy as Epiphenomenon of Cardiotoxicity in Patients with Cancer: A Meta-summary of Case Reports. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2021;78(1):e20-e29. doi: 10.1097/FJC.0000000000001026.

Artigo de Revisão

24. Keramida K, Parissis JT, Chioncel O, Farmakis D. Cardiogenic Shock in Cancer. *Heart Fail Rev*. 2019;24(6):997-1004. doi: 10.1007/s10741-019-09819-9.
25. Ghadri JR, Wittstein IS, Prasad A, Sharkey S, Dote K, Akashi YJ, et al. International Expert Consensus Document on Takotsubo Syndrome (Part I): Clinical Characteristics, Diagnostic Criteria, and Pathophysiology. *Eur Heart J*. 2018;39(22):2032-46. doi: 10.1093/eurheartj/ehy076.
26. Ghadri JR, Wittstein IS, Prasad A, Sharkey S, Dote K, Akashi YJ, et al. International Expert Consensus Document on Takotsubo Syndrome (Part II): Diagnostic Workup, Outcome, and Management. *Eur Heart J*. 2018;39(22):2047-62. doi: 10.1093/eurheartj/ehy077.
27. Lyon AR, Bossone E, Schneider B, Sechtem U, Citro R, Underwood SR, et al. Current State of Knowledge on Takotsubo Syndrome: A Position Statement from the Taskforce on Takotsubo Syndrome of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail*. 2016;18(1):8-27. doi: 10.1002/ehfj.424.
28. Lyon AR, López-Fernández T, Couch LS, Asteggiano R, Aznar MC, Bergler-Klein J, et al. 2022 ESC Guidelines On Cardio-Oncology Developed in Collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS). *Eur Heart J*. 2022;43(41):4229-361. doi: 10.1093/eurheartj/ehac244.
29. Coen M, Rigamonti F, Roth A, Koessler T. Chemotherapy-Induced Takotsubo Cardiomyopathy, a Case Report and Review of the Literature. *BMC Cancer*. 2017;17(1):394. doi: 10.1186/s12885-017-3384-4.
30. Scappaticci FA, Skillings JR, Holden SN, Gerber HP, Miller K, Kabbinnavar F, et al. Arterial Thromboembolic Events in Patients with Metastatic Carcinoma Treated with Chemotherapy and Bevacizumab. *J Natl Cancer Inst*. 2007;99(16):1232-9. doi: 10.1093/jnci/djm086.
31. Izumiya Y, Shiojima I, Sato K, Sawyer DB, Colucci WS, Walsh K. Vascular Endothelial Growth Factor Blockade Promotes the Transition from Compensatory Cardiac Hypertrophy to Failure in Response to Pressure Overload. *Hypertension*. 2006;47(5):887-93. doi: 10.1161/01.HYP.0000215207.54689.31.
32. Kanamori H, Tsutsumi Y, Mori A, Kawamura T, Obara S, Shimoyama N, et al. Delayed Reduction in Left Ventricular Function Following Treatment of Non-Hodgkin's Lymphoma with Chemotherapy and Rituximab, Unrelated to Acute Infusion Reaction. *Cardiology*. 2006;105(3):184-7. doi: 10.1159/000091416.
33. Quagliarello V, Passariello M, Coppola C, Rea D, Barbieri A, Scherillo M, et al. Cardiotoxicity and Pro-Inflammatory Effects of the Immune Checkpoint Inhibitor Pembrolizumab Associated to Trastuzumab. *Int J Cardiol*. 2019;292:171-179. doi: 10.1016/j.ijcard.2019.05.028.
34. Núñez-Gil IJ, Vedia O, Almendro-Delia M, Raposeiras-Roubín S, Sionis A, Martín-García AC, et al. Takotsubo Syndrome and Cancer, Clinical and Prognostic Implications, Insights of RETAKO. *Med Clin (Barc)*. 2020;155(12):521-528. doi: 10.1016/j.medcli.2020.01.033.
35. Hajjar LA, Costa IBSDS, Lopes MACQ, Hoff PMC, Diz MDPE, Fonseca SMR, et al. Brazilian Cardio-oncology Guideline - 2020. *Arq Bras Cardiol*. 2020;115(5):1006-43. doi: 10.36660/abc.20201006.



Este é um artigo de acesso aberto distribuído sob os termos da licença de atribuição pelo Creative Commons