

Cardiomiopatia de Estresse (Takotsubo)

Stress Cardiomyopathy (Takotsubo)

Marcelo Westerlund Montera¹

Hospital Pró-Cardíaco,¹ Rio de Janeiro, RJ – Brasil

Introdução

A Takotsubo Cardiomiopatia (TC) também conhecida como cardiomiopatia induzida por estresse, é uma síndrome reversível que se apresenta usualmente como síndrome coronariana aguda, especialmente nas mulheres na fase pós-menopausa. A fisiopatologia envolve múltiplos fatores, incluindo vasoespasma coronariano, disfunção da microcirculação, agressão catecolaminérgica e hiperatividade simpática. O diagnóstico da apresentação clássica é a presença de alteração segmentar em forma de balonamento ou discinesia da região antero-septo-apical do ventrículo esquerdo, associada a hiperdinamia dos segmentos basais, na ausência de doença coronariana obstrutiva que justifique esta alteração na contração. Inicialmente se acreditava que a TC era uma condição autolimitada de bom prognóstico, não obstante, atualmente é reconhecida como uma patologia com alto índice de complicações e uma morbidade e mortalidade elevadas a curto e longo prazo. A despeito de que a primeira descrição tem sido há mais de 30 anos, em 1990 por Sato, a etiologia e fisiopatologia ainda permanecem não plenamente definidas e ainda não temos uma diretriz internacional com a normatização do diagnóstico e tratamento.

Epidemiologia

A TC é diagnosticada em 1% a 3% das síndromes coronarianas agudas e em 0.5% a 0.9% dos infartos agudos do miocárdio com supra do segmento do ST.¹ É usualmente subdiagnosticada pois a apresentação clínica se assemelha a síndrome coronariana aguda. Caracteristicamente tem maior prevalência em mulheres na fase pós-menopausa (80-90%), embora pacientes com idade < 50 anos representem cerca de 10% dos casos.² Entre os pacientes mais jovens observamos uma maior prevalência do sexo masculino e das formas atípicas da TC, com menor taxa de comorbidades, maior prevalência de distúrbios psiquiátricos e neurológicos e maior prevalência de complicações intra-hospitalares.² A TC também tem sido descrita em neonatais e crianças, com igual

Palavras-chave

Takotsubo; Cardiomiopatia Neuro-Adrenergica; Takotsubo Cardiomiopatia; Cardiomiopatia por Estresse.

Correspondência: Marcelo Westerlund Montera •
Hospital Pró-Cardíaco - Rua Redentor, 111-301. CEP 22421-030, Rio de Janeiro, RJ - Brasil
E-mail: mmontera@uol.com.br
Artigo recebido em 27/04/2023, revisado em 08/05/2023, aceito em 08/05/2023

DOI: <https://doi.org/10.36660/abchf.20230041>

distribuição entre os sexos, e frequentemente com disfunção ventricular e insuficiência cardíaca.³

A TC apresenta uma mortalidade intra-hospitalar semelhante ao infarto agudo do miocárdio com supra do segmento ST, com uma taxa anual de mortalidade de 5,6% e de eventos cerebrovasculares de 9,9%. A taxa de recorrência varia de 1,5% a 22 % sendo mais frequente nos pacientes < 50 anos.⁴

– Patogenia

A principal característica da Takotsubo é a presença de associação de hiperdinamia das porções basais com acinesia ou discinesia anterior ou apical do ventrículo esquerdo, o que resulta numa configuração anatômica de balonamento ventricular. Com menor frequência podemos ter alteração em outros segmentos, como o mesoventricular e o basal, e em um terço dos pacientes observamos o acometimento do ventrículo direito. Estas alterações na contratilidade não apresentam correlação anatômica com a distribuição do fluxo coronário. Evolutivamente, as alterações na contratilidade são reversíveis com total ou parcial resolução da disfunção ventricular em horas ou semanas.

Os diferentes tipos de alteração na contratilidade, assim como a sua distribuição anatômica, são possivelmente devidos a variações nos troncos de ativação cardíaca simpática e no padrão de distribuição dos neuro adrenoreceptores. Estes apresentam um padrão mais prevalente que fazem que a característica apical seja a mais frequente, mas, podemos ter variações menos prevalentes que conferem os diferentes tipos de localização das alterações segmentares observadas na Takotsubo.⁵⁻¹²

Vários mecanismos fisiopatológicos para o desenvolvimento da Takotsubo têm sido propostos, considerando a estimulação simpática como principal fator. A presença na fase aguda da Takotsubo de níveis elevados de adrenalina e noradrenalina sérica e de norepinefrina no seio coronário indicam uma hiperatividade da medula adrenal como também neuro-adrenérgica local miocárdica.^{13,14}

Estas catecolaminas, por diversos mecanismos induzem o hiperestímulo contrátil e a agressão do cardiomiócito, que são o substrato para o desenvolvimento do balonamento apical na Takotsubo.¹⁵

A demonstração frequente da presença de estresse físico ou emocional como gatilho na maioria dos pacientes com Takotsubo,¹⁶ ou a associação com patologias de atividade adrenérgica elevada como feocromocitoma, doenças do sistema nervoso central, pós- acidente vascular cerebral ou crise convulsiva, enfatizam o papel central da atividade simpática com principal fator para o desenvolvimento de Takotsubo.¹⁷⁻²⁰ Também foi demonstrado o desenvolvimento

de balonamento apical após a infusão de catecolaminas, ou atenuado após a utilização de beta e alfabloqueadores.²¹⁻²⁷

Mecanismos fisiopatológicos da hiperatividade simpática:^{28,29} (Figura 1)

a) Cardiotoxicidade por hiperativação dos neuro-receptores miocárdicos:

No miocárdio temos a atividade simpática mediada pelos neuro-receptores beta 1 e 2 e alfa-receptores. Estes neuro-receptores mediam os estímulos fisiológicos do sistema simpático no miocárdio na modulação inotrópica, lusitrópica e cronotrópica positivas, e quando está hiperativado cronicamente está associado à disfunção miocárdica.¹⁶

A hiperativação simpática ocasiona o fenômeno observado na Takotsubo de aumento regional da contratilidade miocárdica associada à depressão da contratilidade com balonamento mediada por vários mecanismos fisiopatológicos: hiperativação dos neuro-receptores, ativação inflamatória, vasoconstrição coronariana, lesão endotelial, necrose em banda dos cardiomiócitos e ativação da cascata de apoptose celular, ocasionando as alterações no miocárdio na Takotsubo.

O estímulo neuro-adrenérgico mediado pela norepinefrina liberada na vesícula sináptica no miocárdio ou pela adrenalina sérica liberada pela glândula suprarrenal, promovem a ativação dos beta-neuro receptores e alfa-receptores miocárdicos. O estímulo dos beta 1 receptores (B1-R) mediado principalmente pela norepinefrina, promove a ativação da proteína G estimuladora (PtnGe), que ativam o aumento do Amp-cíclico que promove o aumento da proteína quinase A (PtnQA). A PtnQA aumenta a atividade dos canais de cálcio voltagem dependentes aumentando os níveis de cálcio no citosol ocasionado a liberação de

cálcio pelo reticulo sarcoplasmático através da ativação da bomba de rianodina, sensíveis ao cálcio no citosol. Este cálcio ira se ligar ao sitio C da troponina, favorecendo a contração ventricular. Na hiperativação dos B1-R teremos um grande aumento da PtnQA, que ocasiona uma redução da recaptção do cálcio pelo reticulo sarcoplasmático mediado pela atividade Fosfolamban/SERCA2a, que se torna disfuncionante, ocasionando um acúmulo de cálcio no citosol. Este acúmulo de cálcio está relacionado a várias alterações na fisiologia do cardiomiócito: depressão da contratilidade, ativação inflamatória, ativação da cascata da apoptose com redução da massa de cardiomiócitos, promoção de necrose em banda, aumento do potencial arritmogênico por alterar as fases 2 e 3 do potencial de ação. Portanto, a hiperativação dos B1-R promove aumento da contratilidade miocárdica e simultaneamente agressão miocárdica, mediadas ambas por aumento no cálcio no citosol.²⁶⁻²⁹

A hiperativação dos B2-R mediada pela adrenalina sérica, ocasiona uma mudança do padrão de estímulo via pela PtnGe para PtnG inibitória, que promove a ativação da Óxido Nítrico Sintetase com aumento do óxido nítrico que ocasiona depressão da contratilidade e ativação inflamatória. Os B-R apresentam uma distribuição heterogênea no miocárdio, com uma maior prevalência de B2-R na região anterior e apical e os B1-R nas regiões basais do coração. Esta distribuição anatômica heterogênea, seria a gênese da hipercontratilidade nas porções basais do coração e balonamento ou acinesia nas regiões apicais e anteriores frequentemente observados na Takotsubo.³⁰

b) Vasoespasmo Coronariano:

A atividade simpática ocasionando vasoespasmo de coronárias epicárdicas tem sido proposta como

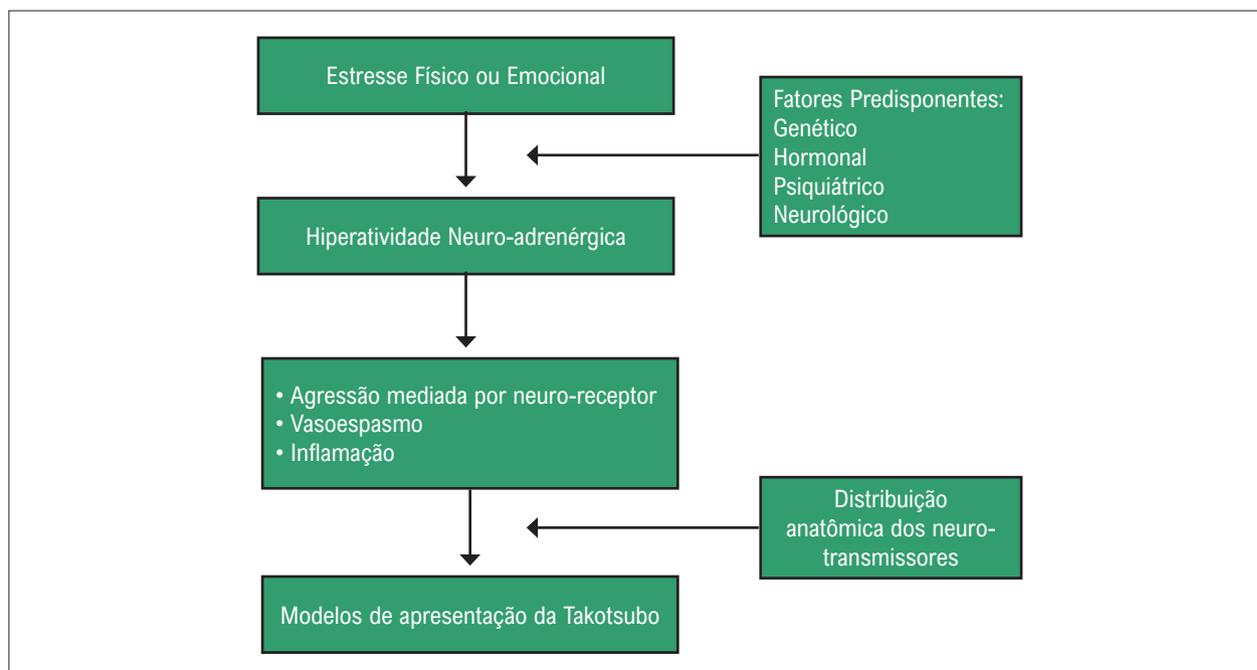


Figura 1 – Fisiopatologia do desenvolvimento da Takotsubo.

uma possível causa da Takotsubo, embora a maioria dos pacientes não demonstrem espasmo coronariano mesmo quando são utilizados agentes vasoconstrictores provocativos. A sugestão é que na Takotsubo o estresse oxidativo induzido pela hiperatividade simpática, ocasione disfunção endotelial e favoreça a alteração na microcirculação coronariana.³¹⁻³⁵

c) Disfunção da microcirculação:

A disfunção da microcirculação secundária à hiperestimulação simpática tem sido observada em todos os pacientes na fase aguda da Takotsubo, sendo sugerida como um importante fator fisiopatológico determinante para isquemia miocárdica e disfunção contrátil ventricular, baseando-se em estudos que demonstraram uma resposta microvascular coronariana alterada além de aumento de atividade apoptótica das células endoteliais da microcirculação nos pacientes com Takotsubo. A disfunção endotelial e da microcirculação decorrem do estímulo simpático do Alfa-receptor, promovendo a disfunção vascular com redução da reserva vasodilatadora e favorecimento do espasmo da microcirculação, com conseqüente isquemia e depressão da contratilidade. Esta disfunção na fase aguda demonstrou ser transitória, e sua recuperação está relacionada à melhora da função contrátil.³⁶⁻⁴⁰

d) Desestabilização ou rutura de placa aterosclerótica coronariana:

Podemos encontrar presença de placas ateroscleróticas na coronária descendente anterior dos pacientes com Takotsubo. Nestes casos, a utilização e investigação por ultrassom intra-coronariano ou tomografia por coerência ótica, não demonstraram a presença de placas rotas ou dissecação, enfatizando a necessidade de exclusão da presença de doença coronária instável para confirmação do diagnóstico de Takotsubo.⁴¹⁻⁴⁴

Fatores predisponentes e gatilhos para o desenvolvimento de Takotsubo

Cerca de 70% dos pacientes que desenvolvem Takotsubo usualmente apresentam estresse emocional ou físico como fator desencadeador, os quais são usuais em todos os indivíduos.⁴⁵

Como somente algumas pessoas desenvolvem a Takotsubo, nos leva à possibilidade da existência de perfil genético e clínico predisponentes ao desenvolvimento de Takotsubo. Por meio da análise dos registros e série de casos, podemos definir o perfil clínico mais prevalente dos pacientes que apresentam Takotsubo com a identificação da presença de fatores predisponentes: hormonal, genético, distúrbios psiquiátricos e gatilho por estresse físico ou emocional.

Hormonal

A Takotsubo é mais frequente em mulheres do que em homens numa taxa 9:1, predominantemente na fase pós-menopausa, indicando que um declínio nos níveis de estrogênio poderia ter um papel na fisiopatologia do desenvolvimento da Takotsubo. O estrogênio tem atuação na modulação do tônus vasomotor através da estimulação

da óxido nítrico sintetase endotelial e por modulação da vasoconstricção neuro-adrenérgica e redução da ativação simpática central.⁴⁶⁻⁴⁹

Contudo, faltam estudos que comprovem de forma consistente a correlação dos hormônios reprodutivos com o desenvolvimento de Takotsubo, questionando que estes não teriam, de forma isolada, um papel determinante para o seu desenvolvimento ou prevenção.^{50,51}

Genético

A possibilidade da predisposição genética para Takotsubo, tem sido sugerida por alguns estudos que demonstraram uma correlação familiar.⁵² Mas a maioria dos estudos apresentam resultados conflitantes ou não precisos que demonstrem um potencial poligênico ou de heterogeneidade genética que ocasione uma desregulação do sistema neuro-adrenérgico, seja em sua ativação ou no polimorfismo dos beta e alfa neuro-receptores, que permitam identificar uma linha de predisposição.⁵³⁻⁵⁷

Alterações psiquiátricas e alterações neurológicas

Uma elevada prevalência de condições neuropsiquiátricas tem sido observada nos pacientes com Takotsubo, com cerca de 27% de doenças neurológicas e 40% com ansiedade e depressão, assim como em pacientes com síndrome do pânico.⁵⁸ Os pacientes com distúrbios do humor tem uma resposta exacerbada do sistema simpático ao estresse emocional ou físico em decorrência de apresentarem uma maior liberação com menor recaptção de norepinefrina central e periférica.^{59,60} O uso de antidepressivos como inibidores seletivos de recaptção da norepinefrina aumentou os níveis teciduais de catecolaminas. Ambos os fatores aumentam a sensibilidade e grau de resposta simpática ao estresse agudo tornando estes pacientes suscetíveis ao desenvolvimento de Takotsubo.^{61,62}

Gatilhos por estresse físico e emocional

A presença de gatilho por estresse físico ou emocional é observada em cerca de 70 a 80% dos pacientes. No registro Internacional de Takotsubo, 36% dos pacientes apresentaram estresse físico, 28% emocional, 8% ambos e 29% sem estresse.

O estresse físico é mais comum que o emocional, acomete mais homens e pacientes internados e apresenta um prognóstico pior.⁶³

O estresse físico é decorrente de procedimentos cirúrgicos, trauma, doenças infecciosas, medicamentos e dor.⁶⁴⁻⁷⁸

O estresse emocional é mais comum em mulheres, em fase pós-menopáusia, e em pacientes não internados. As situações de estresse emocional podem ser de caráter pessoal ou profissional, com estímulos negativos que geram intensa tristeza, raiva, sentimento de insatisfação, rejeição, medo, ansiedade, pânico ou por enfrentamento ("Síndrome do Coração Partido"), como também situações de desastres naturais ou guerra.⁷⁹⁻⁸¹ Mas também situações com estímulos positivos geralmente inesperados, também estão relacionados ao desencadeamento de Takotsubo ("Síndrome do Coração Feliz") Tabela 1.⁸²

Tabela 1 – Gatilhos de estresse Físicos e Emocionais

Estresse Físico	Estresse Emocional
Pós-operatório	Falecimento de parentes ou cônjuge
Sepse	Depressão
Litíase renal	Crise de ansiedade
Pneumonia	Pânico
Tromboembolismo pulmonar	Perda de emprego
Cardioversão elétrica	Perda de competição
Ablação de fibrilação atrial	Término de relacionamento amoroso
Acidente vascular cerebral hemorrágico	Terremotos, furacões, inundações
Crise convulsivante de carro	Guerra
Epilepsia	Acidente de carro
Feocromocitoma	Surpresa positiva intensa
Crise intensa de asma	Casamento
Trauma ortopédico	Ganho de prêmio
Dor intensa	Reencontro com ente querido
Pós-quimioterapia	
Síndrome de abstinência a drogas ou álcool	
Hipertireoidismo	
Pós-cesariana	
Pós-infusão de catecolaminas	

Diagnóstico

Entre todos os critérios os mais utilizados na prática clínica são os critérios diagnósticos da Clínica Mayo e o INTERTAK. (Tabela 2)

Os critérios diagnósticos da INTERTAK incorporam novos aspectos: (i) disfunção do ventrículo direito ou de outros segmentos não usuais; (ii) a não necessidade da presença de um gatilho de estresse físico ou emocional antecedendo a Takotsubo; (iii) alterações neurológicas e feocromocitoma como possíveis gatilhos para Takotsubo; (iv) possibilidade de coexistência de doença coronariana obstrutiva significativa.

Sendo proposta a classificação da Takotsubo de acordo com o tipo de gatilho que a antecede em tipo 1, 2, 2a, 2b e 3.⁸³⁻⁸⁶ (Tabela 3)

Tipos anatômicos de Takotsubo: (Figura 2)

A Takotsubo é uma síndrome cardíaca aguda de caráter transitório com disfunção contrátil ventricular onde temos a descrição de cinco tipos anatômicos: (Figura 2)

1) Padrão clássico: Observado em cerca de 70% a 80% dos pacientes. Acinesia ou hipocinesia apical com hipercontratibilidade dos segmentos basais, conferindo o aspecto clássico de armadilha de polvo que conferiu o nome de Takotsubo.

2) Mesoventricular: Observado em cerca de 15% dos pacientes. Hipocinesia da porção média do ventrículo esquerdo, e hipercontratibilidade dos segmentos apical e basal.

3) Invertida ou Basal: Observado em cerca de 3% a 5% dos pacientes. Hipocinesia ou acinesia dos segmentos basais e médio ventriculares com hipercontratibilidade apical.

4) Focal: Observado em cerca de 5,5% dos pacientes. Hipocinesia ou acinesia de segmentos isolados, usualmente anterolateral

Tabela 2 – Critérios diagnósticos de Takotsubo

Critérios Revisados da Clínica Mayo	Critérios da INTERTAK
<ul style="list-style-type: none"> Discinesia transitória dos segmentos mediais do VE, com ou sem envolvimento apical; a alteração segmentar estende-se além do território de uma coronária epicárdica; gatilho por estresse frequentemente presente. Ausência angiográfica de doença coronária obstrutiva ou ruptura aguda de placa. Alterações agudas no ECG, supra-ST e/ou inversão de onda T ou alterações modestas da troponina. Ausência de feocromocitoma ou miocardite. 	<ul style="list-style-type: none"> Disfunção transitória do VE (hipocinesia, acinesia ou discinesia) apresentando-se como balonamento apical ou mesoventricular, basal, ou alteração segmentar focal. Pode ter envolvimento do VD. Podemos ter transição entre os diferentes tipos de alteração segmentar. Alteração segmentar estende-se além do território de uma coronária epicárdica; contudo, raramente temos alteração segmentar correspondente ao território de uma coronária. Estresse físico ou emocional, ou combinados, frequentemente precedem episódio de Takotsubo. Alteração neurológica (hemorragia subaracnóidea, AVC, convulsões); feocromocitoma pode ser gatilho. Alterações agudas no ECG, com Supra ou infra de ST, inversão de onda T e QT prolongado, e raramente ECG normal. Moderada elevação de troponina T ou I e CK-MB. Frequente elevação do BNP. Doença coronariana significativa não exclui Takotsubo. Ausência de miocardite. Predominantemente acomete mulheres na fase pós-menopausa.

Tabela 3 – Classificação INTERTAK da Takotsubo de acordo com o tipo de gatilho:

Class I: Takotsubo relacionada a gatilho de estresse emocional
Class II: Takotsubo relacionada a gatilho de estresse físico
Ila: Secundária à atividade física, procedimentos médicos, doenças agudas.
Ilb: Secundária a distúrbios neurológicos
Class III: Takotsubo sem gatilho identificado.

5) Biventricular ou acometimento isolado do ventrículo direito < 0,5%: apresenta uma prevalência desconhecida, sendo considerado raro o seu acometimento.

Apresentação Clínica

A apresentação clínica da Takotsubo é mais frequente em mulher em fase pós menopausa que apresenta um estresse emocional ou físico inesperado, sendo seguida de quadro clínico de dor precordial (75%), dispneia (50%), tonteiras (>25%), síncope ou pré-síncope (5% a 10%), palpitações devido a taquicardia sinusal, ou em formas clínicas mais severas como insuficiência cardíaca aguda, choque cardiogênico ou morte súbita abortada. Os principais diagnósticos diferenciais

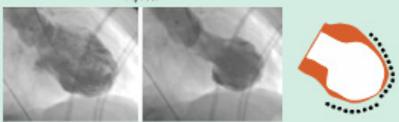
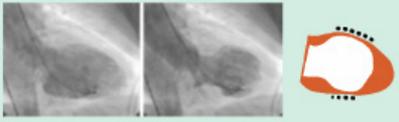
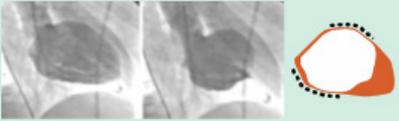
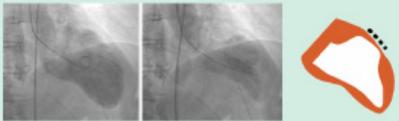
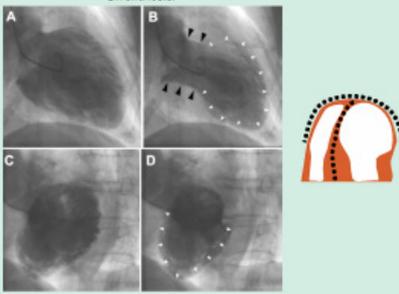
Tipos anatômicos de Takotsubo		Prevalência
<p>Apical</p> 		70-80%
<p>Mesoventricular</p> 		10-20%
<p>Basal</p> 		5%
<p>Localizada</p> 		< 5,5%
<p>Biventricular</p> 		< 0,5%

Figura 2 – Tipos anatômicos da Takotsubo.

na sala de emergência são com a síndrome coronariana aguda e a miocardite aguda. Como usualmente temos quadro clínico semelhante à síndrome coronariana aguda, acompanhado de alterações eletrocardiográficas e elevação de enzimas de injúria cardíaca, apesar de ausência de doença coronária obstrutiva, a Takotsubo foi classificada na última definição universal de infarto agudo do miocárdio, como infarto agudo do miocárdio com coronárias normais (MINOCA).⁸⁷

Sendo, portanto, necessário encaminhar estes pacientes para cineangiocoronariografia para confirmação diagnóstica.^{88,89}

O quadro clínico admissional pode ser predominantemente definido pelas manifestações da doença que ocasionou o estresse físico, como acidente vascular encefálico, convulsões, e a manifestação da Takotsubo poderá ser por meio de somente o desenvolvimento de disfunção ventricular ao ecocardiograma, ou com distúrbios hemodinâmicos inesperados como hipotensão ou choque. Nos pacientes com estresse físico ou emocional, observamos com maior frequência o quadro clínico de dor precordial e palpitações, ou de dispnéia.⁹⁰⁻⁹²

ECG

O ECG encontra-se anormal na maioria dos pacientes com Takotsubo (>95%),¹¹ sendo usual alterações sugestivas de doença isquêmica coronariana do segmento ST e onda T. Na fase aguda encontramos supra do segmento ST em 44% usualmente envolvendo as derivações anterior, apical e lateral sugerindo infarto anterior extenso, infra do segmento ST sendo incomum, ocorrendo em 8%, a inversão da onda T é difusa e acomete a 41%, e a presença de ondas Q patológicas em 15% e bloqueio de ramo esquerdo 5%. Após 24 a 48 horas do início dos sintomas, temos inversão da onda T e importante prolongamento do intervalo QT, predispondo à taquicardia ventricular polimórfica (torsade de pointes) e fibrilação ventricular. A inversão de onda T assim como alongamento do intervalo QT, estão relacionados com presença de edema miocárdico, sendo que a subsequente gradual resolução pode levar de dias a semanas. A análise das alterações no ECG apresenta uma alta acurácia na diferenciação do infarto agudo do miocárdio, como a presença de supra do segmento ST em aVR e na derivação antero-septal V1 a V4, ou supra do segmento ST em aVR com inversão de onda T, apresentam alta acurácia. Contudo em função da alta prevalência de doença coronariana aguda com as características clínicas e eletrocardiográficas semelhantes ao Takotsubo, todos os pacientes necessitam avaliação por coronariografia com ventriculografia para o diagnóstico diferencial.⁹³⁻¹⁰⁰

Biomarcadores

Praticamente todos os pacientes com Takotsubo apresentam elevação enzimática de necrose miocárdica. Troponina T ou I e CK-MB, estão elevadas em >90% dos pacientes na admissão. O pico enzimático é substancialmente inferior ao do infarto agudo do miocárdio, demonstrando uma dissociação entre os níveis enzimáticos com as extensões das alterações no ECG e com a disfunção ventricular. A presença de níveis enzimáticos elevados está correlacionada com pior prognóstico.

Os peptídeos natriuréticos (BNP e pro-BNP) encontram-se frequentemente elevados correlacionando com o grau das alterações funcionais miocárdicas e disfunção ventricular. Apresentam pico em 48 horas, podendo levar meses para sua normalização.¹⁰¹⁻¹⁰³

Ecocardiograma (Tabela 5)

O ecocardiograma transtorácico (ECO) é essencial na fase aguda da TC para estabelecer a suspeita diagnóstica inicial. O padrão característico de alteração segmentar é a presença de acinesia ou discinesia apical e mesoventricular dos segmentos antero-septal com hiperdinamia dos segmentos basais. O ecocardiograma além de definir o padrão da TC (apical, medial ou basal), quantificará o grau de disfunção e avaliará a presença de complicações como trombo intracavitário, obstrução do trato de saída do ventrículo esquerdo (OTSVE), insuficiência mitral secundária a OTSVE ou por dilatação ventricular. As alterações ao ECO embora possam ser fortemente sugestivas de Takotsubo, não permitem diferenciar ou afastar o IAM ou a miocardite. O ECO apresenta um grande valor na confirmação do diagnóstico, por meio do seguimento da melhora da disfunção ventricular, ou como marcador de prognóstico.¹⁰⁴⁻¹⁰⁷

Ressonância Magnética Cardíaca (RMC) (Tabela 5)

A RMC é usualmente após as primeiras 24-48 horas da admissão. A importância da RMC está não só na avaliação da extensão da disfunção ventricular como também para o diagnóstico diferencial de miocardite.

Os achados na RMC envolvem a análise funcional ventricular com quantificação da extensão das alterações segmentares, grau de disfunção ventricular, avaliação do acometimento do ventrículo direito e a presença de complicações como trombo intracardíaco e obstrução intracardíaca, e análise morfológica com pesquisa de edema miocárdico, de infamação e fibrose através da análise do realce tardio do gadolínio (RT).

O edema miocárdico é observado na fase aguda através na técnica de T2 da RMC, com a demonstração na fase T2 de um intenso aumento do sinal, tendo distribuição difusa, podendo ser transmural, e fortemente relacionado com as regiões com alteração na contratilidade, não tendo correlação com a anatomia coronariana, o que o diferencia do IAM e da miocardite que apresenta edema sem correlação com as alterações da contratilidade e sendo mais comum em parede lateral e epicárdico. O RT usualmente está ausente, o que ajuda na diferenciação da miocardite ou do infarto agudo do miocárdio. Contudo, tem sido descrito RT positivo com predomínio na região apical, com intensidade de sinal reduzida, com relatos de RT transmural persistente. A persistência de RT positivo tem demonstrado relação com pior prognóstico evolutivo com potencial de arritmias.¹⁰⁸⁻¹¹⁴

Medicina Nuclear (Tabela 5)

A cintilografia miocárdica com ¹²³I-mIBG tem sido utilizada para avaliar a atividade do sistema simpático no miocárdio através da atividade de captação dos neuro receptores. Na fase aguda da Takotsubo se observa uma redução na captação miocárdica correspondentes as regiões com disfunção contrátil, consistente com disfunção da atividade dos neuro receptores simpáticos, sendo mais comum a redução de captação na região apical e anterior do miocárdio. Estas anormalidades podem persistir por vários meses, onde o ¹²³I-mIBG tem um papel de confirmação diagnóstica nos casos em que permaneceram sem diagnóstico ou em dúvida durante a internação ou pacientes com história prévia sem confirmação. A presença de ¹²³I-mIBG positivo e sua extensão têm correlação com pior prognóstico no desenvolvimento de insuficiência cardíaca e mortalidade.^{115,116}

Cineangiografiografia (CAT) (Tabela 5)

A maioria dos pacientes são avaliados pela CAT na admissão hospitalar para afastar o diagnóstico de IAM. A Takotsubo tipicamente não apresenta lesão coronariana obstrutiva correspondente à região anatômica com alteração contrátil, portanto, sendo necessária a realização de CAT para confirmação diagnóstica na fase aguda e diferenciação de IAM ou miocardite. Em decorrência de que grande parte dos pacientes com Takotsubo são idosos, podemos encontrar em cerca de 10% dos pacientes, doença coronariana incipiente ou em outras coronárias não correspondentes à região anatômica comprometida. Na presença de lesão coronariana significativa

correspondente a região anatômica, devemos utilizar métodos de avaliação intravascular como ultrassom ou tomografia de coerência ótica intracoronariana, para a exclusão de ruptura de placa, trombo intracoronário ou dissecação coronariana, para confirmarmos o diagnóstico de Takotsubo. A realização concomitante de ventriculografia, permite demonstrar as disfunções contráteis típicas da Takotsubo além de estimar o grau de disfunção ventricular e avaliar a presença de trombo intracardíaco, insuficiência mitral e obstrução do trato de saída do ventrículo esquerdo.¹¹⁷⁻¹²³

Angiotomografia coronariana (Tabela 5)

A angiotomografia coronariana tem sido proposta para os pacientes estáveis com baixa suspeita de IAM ou com apresentação tardia, ou como análise retrospectiva de pacientes com história prévia não confirmada de Takotsubo, como método não invasivo para a exclusão de doença coronariana obstrutiva.¹²⁴

Crítérios de pontos da INTERTAK para prever o diagnóstico da Takotsubo

A apresentação clínica, alterações no ECG e nas enzimas de injúria miocárdica da Takotsubo são muito semelhantes ao IAM não sendo possível a diferenciação entre ambas as patologias de forma consistente por nenhum método não invasivo. Portanto na fase aguda, a maioria dos pacientes necessitam ser avaliados pela coronariografia para o estabelecimento do diagnóstico. Os critérios de pontos da INTERTAK foram desenvolvidos a partir de um modelo de probabilidade diagnóstica que envolve sete variáveis clínicas e eletrocardiográficas de maior prevalência em pacientes com Takotsubo comparados com pacientes com IAM, onde quanto maior o somatório de pontos, maior a probabilidade do diagnóstico de Takotsubo. Este modelo se propõe como um guia para o questionamento da probabilidade de diagnóstico e não para afirmativa diagnóstica.¹²⁵ (Tabela 4)

O somatório de pontos apresenta uma capacidade de previsão de diagnóstico de Takotsubo na fase aguda, com maior capacidade de previsão diagnóstica com somatório dos valores > 70 pontos, indicando uma probabilidade >

Tabela 4 – Preditores clínicos para o diagnóstico de Takotsubo

Critério	Pontuação	Predição de takotsubo (or)	p
Sexo feminino	25	68	p<0,001
Gatilho Emocional	24	65	p<0,001
Gatilho Físico	13	8,7	p<0,001
Ausência de infra-SST	12	7,2	p<0,001
Distúrbio psiquiátrico	11	7,0	p<0,001
Distúrbio neurológico	9	4,9	p<0,001
QTc prolongado	6	2,8	p=0,006

85%, já valores < 35 pontos têm 95% de possibilidade do diagnóstico ser de doença coronariana aguda. Em pacientes idosos com alta fragilidade, clinicamente estáveis, podemos utilizar o critério de pontos para avaliar o risco e benefício da realização do CAT, ou do início de terapêutica antiplaquetária, e optarmos pelo diagnóstico integrado de multimodalidade de imagem para a definição da probabilidade diagnóstica e seguimento evolutivo da disfunção ventricular.

Diagnóstico integrado de multimodalidade

A capacidade do diagnóstico integrado de multimodalidade de afirmar o diagnóstico da Takotsubo e a sua diferenciação com IAM e miocardite, assim como de detecção de complicações cardíacas, estarão relacionados aos cenários clínicos e às fases evolutivas da Takotsubo em que foram realizados. Estas definirão atuações diferenciadas das diversas modalidades na avaliação diagnóstica da Takotsubo e dos diagnósticos diferenciais:¹²⁶

Takotsubo clássica: Usualmente ocasionada por um fator desencadeador ou gatilho, em paciente do sexo feminino em fase pós-menopausa, frequentemente com dor precordial e ou dispneia, ECG e enzimas cardíacas indicativas de injúria miocárdica. Neste cenário o diagnóstico está voltado para a síndrome coronariana aguda e a Takotsubo é uma suspeita secundária, onde o aspecto de disfunção apical e anterior e hiperdinamia basal, com balonamento apical, ao ecocardiograma pode sugerir Takotsubo, mas não permite a afirmativa diagnóstica. Neste cenário na sala de emergência, a realização de CAT é necessária para afastar o diagnóstico de infarto agudo do miocárdio e definir ou sugerir o diagnóstico de Takotsubo ou o caso de doença coronariana não significativa associada a presença de MINOCA. A realização de RMC é fundamental por fortalecer o diagnóstico de Takotsubo ou sugerir miocardite ou MINOCA, além de avaliar a extensão e grau de disfunção ventricular e a presença de complicações cardíacas e de ter valor prognóstico.

Takotsubo não clássica: é a apresentação sem a identificação de fator precipitante ou gatilho, com clínica de síncope, tonteiras ou morte súbita abortada, geralmente em pacientes do sexo masculino, podendo ou não serem idosos, sem supra de segmento ST no ECG, elevação enzimática discreta, onde o ecocardiograma não é fortemente indicativo de Takotsubo, com alteração segmentar medial ou basal. Neste cenário a RMC tem um papel mais significativo para avaliação no diagnóstico diferencial com miocardite, e em pacientes estáveis podemos indicar a angiotomografia coronariana para avaliar a presença de DAC. Nestes pacientes, no caso de permanecer a dúvida diagnóstica, a realização de cintigrafia miocárdica com MIBG poderá ajudar a estabelecer ou afastar o diagnóstico de Takotsubo.

Takotsubo intra-hospitalar: está usualmente associada a estresse físico decorrente de patologias ou pós-procedimentos, podendo ter apresentação clássica de balonamento apical ou atípica com alteração segmentar. O ecocardiograma neste cenário é importante para

orientação diagnóstica, prognóstica e seguimento da disfunção ventricular quanto a sua resposta à terapêutica ou involução espontânea.

Neste contexto o diagnóstico diferencial está relacionado ao infarto agudo do miocárdio ou cardiomiopatia metabólica. Nos pacientes instáveis usualmente não é factível a realização da RMC, e de acordo com o grau de suspeição clínica se fará necessário a realização de CAT para avaliar o diagnóstico de DAC.

Após a estabilização clínica e hemodinâmica, podemos realizar a RMC para avaliar a extensão do grau de disfunção ventricular. O ecocardiograma, neste cenário, tem importante papel no seguimento da evolução da disfunção ventricular e do desenvolvimento de complicações cardíacas.

Takotsubo de confirmação tardia: é quando os pacientes apresentam história prévia de diagnóstico sugestivo sem confirmação. Nos pacientes com disfunção persistente, a RMC e a angiotomografia coronariana podem ajudar a elucidar o diagnóstico. Nos pacientes sem disfunção ventricular a realização de MIBG que pode demonstrar alterações na captação dos neuro receptores em até 12 meses após o evento, podendo sugerir o diagnóstico no caso de ser positivo, mas não afasta no caso de ser negativo.

Tratamento

Embora inicialmente a TC tenha sido descrita como uma condição benigna, cerca de 52% dos pacientes

Tabela 5 – Métodos de imagem na avaliação da Takotsubo e suas características

Métodos	Características
Ecocardiograma	<ul style="list-style-type: none">Método de fase agudaMétodo mais utilizado na prática para identificação precoce da alteração segmentar e levantar a suspeita de Takotsubo:Alteração segmentar e função ventricularComplicações: Insuficiência mitral, trombo cardíaco, OTSVE, derrame pericárdioSeguimento da recuperação
RMC	<ul style="list-style-type: none">Método de fase subaguda ou tardiaExtensão do alteração segmentar, funçãoAcometimento do VDComplicações: Insuficiência mitral, trombo cardíaco, OTSVE, derrame pericárdioDiagnóstico diferencial: miocardite, DAC.
CAT	<ul style="list-style-type: none">Método de fase agudaAvaliação de DAC e MINOCAAlteração segmentar e função ventricularComplicações: Insuficiência mitral, trombo cardíaco, OTSVE.
Angio TC-Coronárias	<ul style="list-style-type: none">Método de fase subagudaAvaliação de DAC e MINOCA
Medicina nuclear	<ul style="list-style-type: none">Método de fase subaguda ou tardiaConfirmação diagnóstica tardiaDiagnóstico diferencial tardio de MINOCA ou miocardite

OTSVE: obstrução do trato de saída do ventrículo esquerdo; VD: ventrículo direito; DAC: doença arterial coronariana; RMC: ressonância magnética cardíaca; CAT: cineangiocoronariografia.

apresentam algum tipo de complicação e 11% com mais de duas complicações que contribuem para uma maior taxa de mortalidade.¹²⁷ A taxa de mortalidade intra-hospitalar varia de 2,4 a 4,1%, enquanto as taxas de edema pulmonar e choque cardiogênico variam de 6 a 9% e 9 a 11,4%, respectivamente.⁸ A mortalidade intra-hospitalar da TC é superior à mortalidade do infarto agudo do miocárdio não complicado. Portanto a TC não pode ser manuseada como uma patologia de baixo risco.¹²⁸

A abordagem terapêutica dos pacientes com TC se baseia no racional fisiopatológico, e publicações de série de casos, análises retrospectivas ou opinião de especialistas, e a utilização de recomendações de outras diretrizes respeito ao tratamento de complicações com insuficiência cardíaca aguda, uma vez que não temos uma diretriz específica de manuseio terapêutico da TM. A abordagem terapêutica pode ser dividida de acordo com a apresentação clínica e a evolução intra-hospitalar, em TC não complicada e TC complicada.¹²⁹ Na TC não complicada os pacientes podem ser assintomáticos ou apresentar um quadro clínico de dor precordial, com as alterações no ECG, enzimas e disfunção ao ecocardiograma, sem clínica de insuficiência cardíaca, instabilidade hemodinâmica ou arritmias significativas. Usualmente apresentam uma evolução intra-hospitalar benigna, com normalização da função ventricular em sua maioria até a alta hospitalar. Os pacientes com TC complicada, apresentam na admissão ou durante a evolução intra-hospitalar, quadro de insuficiência cardíaca aguda, choque cardiogênico, eventos tromboembólicos ou arritmias ventriculares frequentes. Estes pacientes cursam com pior prognóstico intra-hospitalar com maior mortalidade e tempo de permanência.¹²⁹

Abordagem terapêutica da Takotsubo não complicada

Os pacientes com TC não complicada usualmente evoluem com regressão espontânea da alteração segmentar da contratilidade ventricular, portanto, a abordagem terapêutica é focada na manutenção do suporte clínico e no controle das comorbidades, com a utilização de heparina profilática e o uso de antiagregantes e estatina na presença de doença coronariana. O uso de inibidores da enzima de conversão demonstrou benefício em melhora da sobrevivência ao fim de 1 ano e redução do risco de recorrência, enquanto que o uso de betabloqueadores, não demonstrou nenhum benefício clínico na melhora da sobrevivência ou recorrência em 30 dias e 1 ano pós-alta.¹³⁰ Apesar da ausência de evidências que suportem o uso de betabloqueadores, a sua utilização na prática clínica tem sido usual, em decorrência do racional fisiopatológico de hiperadrenérgico.

Na presença de QT longo, os pacientes devem ser mantidos em monitorização eletrocardiográfica contínua durante o período de internação, mesmo após a normalização da função ventricular, pelo alto risco de arritmias ventriculares malignas.¹³¹

Abordagem terapêutica da Takotsubo complicada

Na TC complicada, as complicações apresentam uma prevalência variável e podemos classificá-las como:

1) Frequentes: Insuficiência cardíaca (3-46%), OTSVE (12-25%) choque cardiogênico (6-20%), insuficiência mitral (14-25%);

2) Ocasionais: Fibrilação atrial (4,5%-25%), trombo intracavitário do ventrículo esquerdo (2-9,2%), parada cardíaca (4-6%);

3) Raras: Taquiarritmias (2-5%), bradicardias (2-5%), morte(1-5%).

Insuficiência cardíaca aguda

O manuseio da insuficiência cardíaca aguda nos pacientes com TC deve seguir o tratamento preconizado pelas diretrizes, com suporte ventilatório, diuréticos, inibidores da enzima de conversão, bloqueadores do receptor da angiotensina, sacubitril-valsartana, betabloqueadores e antagonistas dos receptores de mineralocorticoides e inibidores dos receptores SGLT2.^{132,133} Nos pacientes que apresentam OTSVE, deve ser evitada a utilização de fármacos que reduzam a pré e pós-carga, como os vasodilatadores venosos ou arteriais e os diuréticos, pois podemos agravar o grau de obstrução.

O uso de betabloqueadores neste grupo de pacientes demonstrou benefício clínico com uma maior taxa de sobrevivência em 2 anos, particularmente nos pacientes portadores de hipertensão arterial ou que desenvolveram choque cardiogênico na fase aguda.¹³⁴

Choque cardiogênico

O Choque cardiogênico pode ocorrer de 6 % a 20% dentro das primeiras 72 horas da admissão. O primeiro ponto a ser observado no tratamento é se a hipotensão decorre de OTSVE ou de falência contrátil difusa do ventrículo esquerdo, uma vez que 20 a 25% dos pacientes apresentam OTSVE.¹³⁵

Os pacientes com OTSVE, podem apresentar movimento sistólico anterior da valva mitral com consequente insuficiência mitral. A utilização de aminas vasoativas, inodilatadores, vasodilatadores, diuréticos e balão intra-aórtico, devem evitados por ocasionarem o agravamento da obstrução do TSVE. O tratamento é expansão volêmica e betabloqueador seletivo intravenoso de curta duração, como Esmolol.¹³⁶ Nos pacientes com choque cardiogênico refratário a intervenção farmacológica, o suporte mecânico circulatório com ECMO estaria indicado, devendo o implante ser o mais precoce possível.¹³⁷

Nos pacientes onde o choque cardiogênico decorre da falência da bomba, a utilização de aminas vasoativas como a noradrenalina, é frequente na prática clínica. No entanto a recomendação da Sociedade Europeia de Cardiologia é que devem ser evitadas ou utilizadas em baixas doses, pelo potencial de agravar a agressão miocárdica e a disfunção ventricular e promover um prolongamento do quadro de choque.¹³⁸ Ansari et al., demonstraram nos pacientes que utilizaram aminas vasoativas quando comparados com os que não utilizaram, uma maior mortalidade intra-hospitalar (3,2% vs. 28,5%, $p < 0,01$), mortalidade em 30 dias (17,2% vs. 51,4%, $p < 0,01$) e mortalidade a longo prazo (38,7%

vs. 80.9%, $p < 0,01$), sendo que na análise de regressão logística foi fator determinante de pior prognóstico. (HR 2,2; 95% CI 1,0–4,8; $p = 0,04$).¹³⁹

A utilização de levosimendan, milrinona em pacientes com hipotensão arterial ou choque cardiogênico, na ausência de OTSVE, são opções às aminas vasoativas por não ativarem os receptores neuro-adrenérgicos. A utilização do Levosimendan em uma série de casos demonstrou melhora clínica e da função ventricular sem desenvolver eventos adversos ou OTSVE. O Levosimendan deve ser feito na dose de 0.1 mg/kg/min sem bolus por 24 horas.^{140,141}

Os pacientes com choque cardiogênico, que não apresentam uma resposta inicial ao suporte farmacológico, devem ser avaliados o mais rapidamente possível pelo time de choque para o implante de suporte mecânico circulatório. A utilização do Balão intra-aórtico isoladamente não demonstrou benefícios na melhora da sobrevida, devendo ser avaliado o uso da ECMO associado ao Impella ou BIA.¹⁴²⁻¹⁴⁴

Arritmias

Os pacientes com TC podem apresentar arritmias supraventriculares ou ventriculares, com potencial de complicações tromboembólicas e de aumento da mortalidade. A fibrilação atrial aguda deve ser manuseada inicialmente com anticoagulação e controle de frequência cardíaca com betabloqueadores intravenosos de curta duração, podendo ser indicada a cardioversão elétrica nos pacientes com instabilidade hemodinâmica. Arritmias malignas podem ocorrer em 8% dos pacientes, sendo em 75% destes taquicardia ventricular e a fibrilação ventricular.^{145,146} O tratamento na fase aguda pode envolver sulfato de magnésio, betabloqueador intravenoso de curta duração e cardioversão elétrica. A amiodarona é eficaz no controle das arritmias ventriculares, mas devemos observar se há presença de QT longo, que pode ser agravada pela amiodarona. Nas TV frequentes não responsivas ao tratamento farmacológico associadas a QT longo, podemos utilizar marcapasso para aumento da frequência cardíaca, e nos pacientes evoluídos com instabilidade hemodinâmica ou choque cardiogênico, o implante de suporte mecânico circulatório com ECMO.^{147,148}

Trombo intracardíaco

A formação de trombo intracardíaco (TIC) no ventrículo esquerdo na TC pode ocorrer em até 2,5% dos pacientes e o desenvolvimento de eventos cardioembólicos em 0,8% desta população. Sendo que a formação do trombo pode ocorrer na fase intra-hospitalar ou em até 2 semanas após a alta. Na presença de TIC temos um risco de eventos de embolização sistêmica de 1% a 2%. A presença de balonamento apical, FEVE < 35% e níveis elevados de Troponina I, são preditores de desenvolvimento de TIC, sendo indicada a anticoagulação profilática com DOACs. O balonamento apical sem elevação de troponina associada não necessita anticoagulação profilática. Na presença de TIC detectado pelo ecocardiograma ou ressonância magnética cardíaca, a anticoagulação com DOACs esta

indicada e deve ser mantida pelo período mínimo de 3 meses.¹⁴⁹⁻¹⁵¹

Seguimento dos pacientes pós alta hospitalar¹⁵²⁻¹⁵⁵

No seguimento pós alta hospitalar, temos vários objetivos a serem avaliados, como: 1) involução da alteração segmentar e melhora da função ventricular; 2) involução de trombo intracavitário; 3) involução do edema miocárdico; 4) seguimento do QT; 5) avaliação de arritmias ventriculares.

As avaliações anatômicas e funcionais são feitas pelo ecocardiograma e RMC magnética com 30 dias e 3 meses pós alta. Em conjunto com esta avaliação, deve-se também avaliar o risco do desenvolvimento de arritmias principalmente nos pacientes com QT longo persistente ou com arritmias ventriculares, observadas no eletrocardiograma de 24 horas. Os pacientes com trombo intracavitário, devem permanecer anticoagulados com DOACs pelo período mínimo de três meses, com seguimento pelo ecocardiograma ou RMC. A manutenção de IECA/BRA nos pacientes que apresentaram disfunção ventricular, tem benefício na melhora da sobrevida ao fim de 1 ano, e não se observou benefício com o uso de betabloqueadores.¹⁵²

O prognóstico a longo prazo da TC é benigno, com mais de 90% dos pacientes com recuperação completa ao fim de 2 meses. A taxa de recorrência a longo prazo varia entre 1,8% e 10%. As mulheres acima de 50 anos, a persistência de disfunção ventricular, labilidade emocional, distúrbios psiquiátricos, e alteração do reflexo vaso-vagal, apresentam um maior risco para a recorrência. Os pacientes do sexo masculino, que apresentaram insuficiência cardíaca avançada na internação, e os diabéticos, apresentam uma menor sobrevida a longo prazo.^{153,154} O uso de IECA/BRA ou betabloqueadores não demonstraram eficácia na redução da taxa de recorrência.¹³⁰ Isso também foi observado no tratamento ou correção dos fatores ou gatilhos, como ansiedade, depressão, asma brônquica ou o fato de evitar procedimentos invasivos.

Contribuição dos autores

Redação do manuscrito: MW Montera.

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. Sattar Y, Siew KSW, Connerney M, Ullah W, Alraies MC. Management of Takotsubo Syndrome: A Comprehensive Review. *Cureus*. 2020;12(1):e6556. doi: 10.7759/cureus.6556.
2. Cammann VL, Szawan KA, Stähli BE, Kato K, Budnik M, Wischnowsky M, et al. Age-Related Variations in Takotsubo Syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75(16):1869-77. doi: 10.1016/j.jacc.2020.02.057.
3. Topal Y, Topal H, Doğan C, Tiryaki SB, Biteker M. Takotsubo (Stress) Cardiomyopathy in Childhood. *Eur J Pediatr*. 2020;179(4):619-25. doi: 10.1007/s00431-019-03536-z.
4. Akashi YJ, Nef HM, Lyon AR. Epidemiology and Pathophysiology of Takotsubo Syndrome. *Nat Rev Cardiol*. 2015;12(7):387-97. doi: 10.1038/nrcardio.2015.39.
5. Y-Hassan S, De Palma R. Contemporary review on the Pathogenesis of Takotsubo Syndrome: The Heart Shedding Tears: NOREPINEPHRINE Chum and Foam at the Cardiac Sympathetic Nerve Terminals. *Int J Cardiol*. 2017;228:528-36. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.11.086.
6. Y-Hassan S, Yamasaki K. History of Takotsubo Syndrome: Is the Syndrome Really Described as a Disease Entity First in 1990? Some Inaccuracies. *Int J Cardiol*. 2013;166(3):736-7. doi: 10.1016/j.ijcard.2012.09.183.
7. Dote K, Sato H, Tateishi H, Uchida T, Ishihara M. Myocardial Stunning due to Simultaneous Multivessel Coronary Spasms: A Review of 5 Cases. *J Cardiol*. 1991;21(2):203-14.
8. 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.
9. Y-Hassan S, Tornvall P, Törnerud M, Henareh L. Capecitabine Caused Cardiogenic Shock Through Induction of Global Takotsubo Syndrome. *Cardiovasc Revasc Med*. 2013;14(1):57-61. doi: 10.1016/j.carrev.2012.10.001.
10. Eitel I, von Knobelsdorff-Brenkenhoff F, Bernhardt P, Carbone I, Muellerleile K, Aldrovandi A, et al. Clinical Characteristics and Cardiovascular Magnetic Resonance Findings in Stress (Takotsubo) Cardiomyopathy. *JAMA*. 2011;306(3):277-86. doi: 10.1001/jama.2011.992.
11. Cramer MJ, De Boeck B, Melman PG, Sieswerda CJ. The 'Broken Heart' Syndrome: What can be Learned from the Tears and Distress? *Neth Heart J*. 2007;15(9):283-5. doi: 10.1007/BF03086000.
12. Sharkey SW, Windenburg DC, Lesser JR, Maron MS, Hauser RC, Lesser JN, et al. Natural History and Expansive Clinical Profile of Stress (Tako-Tsubo) Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55(4):333-41. doi: 10.1016/j.jacc.2009.08.057.
13. Wittstein IS, Thiemann DR, Lima JA, Baughman KL, Schulman SP, Gerstenblith G, et al. Neurohumoral Features of Myocardial Stunning due to Sudden Emotional Stress. *N Engl J Med*. 2005;352(6):539-48. doi: 10.1056/NEJMoa043046.
14. Kume T, Akasaka T, Kawamoto T, Yoshitani H, Watanabe N, Neishi Y, et al. Assessment of Coronary Microcirculation in Patients with Takotsubo-Like Left Ventricular Dysfunction. *Circ J*. 2005;69(8):934-9. doi: 10.1253/circj.69.934.
15. Paur H, Wright PT, Sikkil MB, Tranter MH, Mansfield C, O'Gara P, et al. High Levels of Circulating Epinephrine Trigger Apical Cardiodepression in a β 2-Adrenergic Receptor/Gi-Dependent Manner: A New Model of Takotsubo Cardiomyopathy. *Circulation*. 2012;126(6):697-706. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.111591.
16. Wittstein IS, Thiemann DR, Lima JA, Baughman KL, Schulman SP, Gerstenblith G, et al. Neurohumoral Features of Myocardial Stunning due to Sudden Emotional Stress. *N Engl J Med*. 2005;352(6):539-48. doi: 10.1056/NEJMoa043046.
17. Giavarini A, Chedid A, Bobrie G, Plouin PF, Hagège A, Amar L. Acute Catecholamine Cardiomyopathy in Patients with Pheochromocytoma or Functional Paraganglioma. *Heart*. 2013;99(19):1438-44. doi: 10.1136/heartjnl-2013-304073.
18. Finsterer J, Wahbi K. CNS Disease Triggering Takotsubo Stress Cardiomyopathy. *Int J Cardiol*. 2014;177(2):322-9. doi: 10.1016/j.ijcard.2014.08.101.
19. Suzuki H, Matsumoto Y, Kaneta T, Sugimura K, Takahashi J, Fukumoto Y, et al. Evidence for Brain Activation in Patients with Takotsubo Cardiomyopathy. *Circ J*. 2014;78(1):256-8. doi: 10.1253/circj.cj-13-1276.
20. Abraham J, Mudd JO, Kapur NK, Klein K, Champion HC, Wittstein IS. Stress Cardiomyopathy after Intravenous Administration of Catecholamines and Beta-Receptor Agonists. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53(15):1320-5. doi: 10.1016/j.jacc.2009.02.020.
21. Shao Y, Redfors B, Scharin Täng M, Möllmann H, Troidl C, et al. Novel Rat Model Reveals Important Roles of β -Adrenoreceptors in Stress-Induced Cardiomyopathy. *Int J Cardiol*. 2013;168(3):1943-50. doi: 10.1016/j.ijcard.2012.12.092.
22. Sachdeva J, Dai W, Kloner RA. Functional and Histological Assessment of an Experimental Model of Takotsubo's Cardiomyopathy. *J Am Heart Assoc*. 2014;3(3):e000921. doi: 10.1161/AHA.114.000921.
23. Redfors B, Ali A, Shao Y, Lundgren J, Gan LM, Omerovic E. Different Catecholamines Induce Different Patterns of Takotsubo-Like Cardiac Dysfunction in an Apparently Afterload Dependent Manner. *Int J Cardiol*. 2014;174(2):330-6. doi: 10.1016/j.ijcard.2014.04.103.
24. Dias A, Gil IJN, Santoro F, Madias JE, Pelliccia F, Brunetti ND, et al. Takotsubo Syndrome: State-of-the-art Review By an Expert Panel - Part 1. *Cardiovasc Revasc Med*. 2019;20(1):70-9. doi: 10.1016/j.carrev.2018.11.015.
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. Nef HM, Möllmann H, Troidl C, Kostin S, Voss S, Hilpert P, et al. Abnormalities in intracellular Ca²⁺ Regulation Contribute to the Pathomechanism of Tako-Tsubo Cardiomyopathy. *Eur Heart J*. 2009;30(17):2155-64. doi: 10.1093/eurheartj/ehp240.
27. Nef HM, Möllmann H, Akashi YJ, Hamm CW. Mechanisms of Stress (Takotsubo) Cardiomyopathy. *Nat Rev Cardiol*. 2010;7(4):187-93. doi: 10.1038/nrcardio.2010.16.
28. Rona G. Catecholamine Cardiotoxicity. *J Mol Cell Cardiol*. 1985;17(4):291-306. doi: 10.1016/s0022-2828(85)80130-9.
29. Heather LC, Catchpole AF, Stuckey DJ, Cole MA, Carr CA, Clarke K. Isoproterenol Induces in Vivo Functional and Metabolic Abnormalities: Similar to Those Found in the Infarcted Rat Heart. *J Physiol Pharmacol*. 2009;60(3):31-9.
30. Paur H, Wright PT, Sikkil MB, Tranter MH, Mansfield C, O'Gara P, et al. High Levels of Circulating Epinephrine Trigger Apical Cardiodepression in a β 2-Adrenergic Receptor/Gi-Dependent Manner: A New Model of Takotsubo Cardiomyopathy. *Circulation*. 2012;126(6):697-706. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.111591.
31. Spieker LE, Hürlimann D, Ruschitzka F, Corti R, Enseleit F, Shaw S, et al. Mental Stress Induces Prolonged Endothelial Dysfunction Via Endothelin-A Receptors. *Circulation*. 2002;105(24):2817-20. doi: 10.1161/01.cir.0000021598.15895.34.
32. Vasilieva E, Vorobyeva I, Lebedeva A, Urazovskaya I, Kalinskaya A, Skrypnik D, et al. Brachial Artery Flow-Mediated Dilatation in Patients with TAKOTSUBO Cardiomyopathy. *Am J Med*. 2011;124(12):1176-9. doi: 10.1016/j.amjmed.2011.05.033.
33. Tsuchihashi K, Ueshima K, Uchida T, Oh-mura N, Kimura K, Owa M, et al. Transient Left Ventricular Apical Ballooning without Coronary Artery Stenosis: A Novel Heart Syndrome Mimicking Acute Myocardial Infarction. *Angina Pectoris-Myocardial Infarction Investigations in Japan*. *J Am Coll Cardiol*. 2001;38(1):11-8. doi: 10.1016/s0735-1097(01)01316-x.
34. Fiol M, Carrillo A, Rodríguez A, Herrero J, García-Niebla J. Left Ventricular Ballooning Syndrome due to Vasospasm of the Middle Portion of the Left Anterior Descending Coronary Artery. *Cardiol J*. 2012;19(3):314-6. doi: 10.5603/cj.2012.0055.

35. Zhang Z, Jin S, Teng X, Duan X, Chen Y, Wu Y. Hydrogen Sulfide Attenuates Cardiac Injury in Takotsubo Cardiomyopathy by Alleviating Oxidative Stress. Nitric Oxide. 2017;67:10-25. doi: 10.1016/j.niox.2017.04.010.
36. Pelliccia F, Greco C, Vitale C, Rosano G, Gaudio C, Kaski JC. Takotsubo Syndrome (Stress Cardiomyopathy): An Intriguing Clinical Condition in Search of its Identity. Am J Med. 2014;127(8):699-704. doi: 10.1016/j.amjmed.2014.04.004.
37. Meimoun P, Malaquin D, Sayah S, Benali T, Luyck-Bore A, Levy F, et al. The Coronary Flow Reserve is Transiently Impaired in Tako-Tsubo Cardiomyopathy: A Prospective Study Using Serial Doppler Transthoracic Echocardiography. J Am Soc Echocardiogr. 2008;21(1):72-7. doi: 10.1016/j.echo.2007.05.024.
38. Rigo F, Sicari R, Citro R, Ossena G, Buja P, Picano E. Diffuse, Marked, Reversible Impairment in Coronary Microcirculation in Stress Cardiomyopathy: A Doppler Transthoracic Echo Study. Ann Med. 2009;41(6):462-70. doi: 10.1080/07853890903022793.
39. Kume T, Akasaka T, Kawamoto T, Yoshitani H, Watanabe N, Neishi Y, et al. Assessment of Coronary Microcirculation in Patients with Takotsubo-Like Left Ventricular Dysfunction. Circ J. 2005;69(8):934-9. doi: 10.1253/circj.69.934.
40. Galiuto L, De Caterina AR, Porfidia A, Paraggio L, Barchetta S, Locorotondo G, et al. Reversible Coronary Microvascular Dysfunction: A Common Pathogenetic Mechanism in Apical Ballooning or Tako-Tsubo Syndrome. Eur Heart J. 2010;31(11):1319-27. doi: 10.1093/eurheartj/ehq039.
41. Delgado GA, Truesdell AG, Kirchner RM, Zuzek RW, Pomerantsev EV, Gordon PC, et al. An Angiographic and Intravascular Ultrasound Study of the Left Anterior Descending Coronary Artery in Takotsubo Cardiomyopathy. Am J Cardiol. 2011;108(6):888-91. doi: 10.1016/j.amjcard.2011.05.012.
42. Pawłowski T, Mintz GS, Kulawik T, Gil RJ. Virtual Histology Intravascular Ultrasound Evaluation of the Left Anterior Descending Coronary Artery in Patients with Transient Left Ventricular Ballooning Syndrome. Kardiol Pol. 2010;68(10):1093-8.
43. Eitel I, Stiermaier T, Graf T, Möller C, Rommel KP, Eitel C, et al. Optical Coherence Tomography to Evaluate Plaque Burden and Morphology in Patients with Takotsubo Syndrome. J Am Heart Assoc. 2016;5(12):e004474. doi: 10.1161/JAHA.116.004474.
44. Hoyt J, Lerman A, Lennon RJ, Rihal CS, Prasad A. Left Anterior Descending Artery Length and Coronary Atherosclerosis in Apical Ballooning Syndrome (Takotsubo/Stress Induced Cardiomyopathy). Int J Cardiol. 2010;145(1):112-5. doi: 10.1016/j.ijcard.2009.06.018.
45. 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.
46. Ueyama T, Kasamatsu K, Hano T, Tsuruo Y, Ishikura F. Catecholamines and Estrogen are Involved in the Pathogenesis of Emotional Stress-Induced Acute Heart Attack. Ann NY Acad Sci. 2008;1148:479-85. doi: 10.1196/annals.1410.079.
47. Sader MA, Celermajer DS. Endothelial Function, Vascular Reactivity and Gender Differences in the Cardiovascular System. Cardiovasc Res. 2002;53(3):597-604. doi: 10.1016/s0008-6363(01)00473-4.
48. Komesaroff PA, Esler MD, Sudhir K. Estrogen Supplementation Attenuates Glucocorticoid and Catecholamine Responses to Mental Stress in Perimenopausal Women. J Clin Endocrinol Metab. 1999;84(2):606-10. doi: 10.1210/jcem.84.2.5447.
49. Sung BH, Ching M, Izzo JL Jr, Dandona P, Wilson MF. Estrogen Improves Abnormal Norepinephrine-Induced Vasoconstriction in Postmenopausal Women. J Hypertens. 1999;17(4):523-8. doi: 10.1097/00004872-199917040-00010.
50. Chiriboga ASL, Yoon JW, Freeman WD, Odunukan OW, Cheshire WP Jr. Takotsubo Cardiomyopathy in the Setting of Acute Hydrocephalus Secondary to Neurocysticercosis. Clin Auton Res. 2016;26(3):235-41. doi: 10.1007/s10286-016-0348-8.
51. Quick S, Speiser U, Richter N, Youssef A, Waessing N, Strasser RH, et al. Transient Global Amnesia and Broken Heart Syndrome: Two Faces of One Pathology. Clin Auton Res. 2015;25(3):189-91. doi: 10.1007/s10286-015-0284-z.
52. Tak T, Sharma U, Karturi S, Gharacholou SM. Familial Tako-tsubo Cardiomyopathy: Clinical and Echocardiographic Features Including Magnetic Resonance Imaging Findings. WMJ. 2018;117(4):171-4.
53. Zaroff JG, Pawlikowska L, Miss JC, Yarlagadda S, Ha C, Achrol A, et al. Adrenoceptor Polymorphisms and The Risk of Cardiac Injury and Dysfunction after Subarachnoid Hemorrhage. Stroke. 2006;37(7):1680-5. doi: 10.1161/01.STR.0000226461.52423.dd.
54. Gujja KR, Aslam AF, Privman V, Tejani F, Vasavada B. Initial Presentation of Pheochromocytoma with Takotsubo Cardiomyopathy: A Brief Review of Literature. J Cardiovasc Med. 2010;11(1):49-52. doi: 10.2459/JCM.0b013e32832d862f.
55. Sharkey SW, Maron BJ, Nelson P, Parpart M, Maron MS, Bristow MR. Adrenergic Receptor Polymorphisms in Patients with Stress (Tako-Tsubo) Cardiomyopathy. J Cardiol. 2009;53(1):53-7. doi: 10.1016/j.jjcc.2008.08.006.
56. Vriz O, Minisini R, Citro R, Guerra V, Zito C, De Luca G, et al. Analysis of Beta1 and Beta2-Adrenergic Receptors Polymorphism in Patients with Apical Ballooning Cardiomyopathy. Acta Cardiol. 2011;66(6):787-90. doi: 10.1080/ac.66.6.2136964.
57. Goodloe AH, Evans JM, Middha S, Prasad A, Olson TM. Characterizing Genetic Variation of Adrenergic Signalling Pathways in Takotsubo (Stress) Cardiomyopathy Exomes. Eur J Heart Fail. 2014;16(9):942-9. doi: 10.1002/ejhf.145.
58. Mausbach BT, Dimsdale JE, Ziegler MG, Mills PJ, Ancoli-Israel S, Patterson TL, et al. Depressive Symptoms Predict Norepinephrine Response to a Psychological Stressor Task in Alzheimer's Caregivers. Psychosom Med. 2005;67(4):638-42. doi: 10.1097/01.psy.0000173312.90148.97.
59. Alvarenga ME, Richards JC, Lambert G, Esler MD. Psychophysiological Mechanisms in Panic Disorder: A Correlative Analysis of Noradrenaline Spillover, Neuronal Noradrenaline Reuptake, Power Spectral Analysis of Heart Rate Variability, and Psychological Variables. Psychosom Med. 2006;68:8-16. doi: 10.1097/01.psy.0000195872.00987.db.
60. Neil CJ, Chong CR, Nguyen TH, Horowitz JD. Occurrence of Tako-Tsubo cardiomyopathy in Association with Ingestion of Serotonin/Noradrenaline Reuptake Inhibitors. Heart Lung Circ. 2012;21(4):203-5. doi: 10.1016/j.hlc.2011.12.004.
61. Summers MR, Lennon RJ, Prasad A. Pre-Morbid Psychiatric and Cardiovascular Diseases in Apical Ballooning Syndrome (Tako-Tsubo/Stress-Induced Cardiomyopathy): Potential Pre-Disposing Factors? J Am Coll Cardiol. 2010;55(7):700-1. doi: 10.1016/j.jacc.2009.10.031.
62. Delmas C, Lairez O, Mulin E, Delmas T, Boudou N, Dumonteil N, et al. Anxiodepressive Disorders and Chronic Psychological Stress are Associated with Tako-Tsubo Cardiomyopathy- New Physiopathological Hypothesis. Circ J. 2013;77(1):175-80. doi: 10.1253/circj.cj-12-0759.
63. Isogai T, Yasunaga H, Matsui H, Tanaka H, Ueda T, Horiguchi H, et al. Out-Of-Hospital Versus In-Hospital Takotsubo Cardiomyopathy: Analysis of 3719 Patients in the Diagnosis Procedure Combination Database in Japan. Int J Cardiol. 2014;176(2):413-7. doi: 10.1016/j.ijcard.2014.07.110.
64. Rajani R, Przedlacka A, Saha M, de Belder A. Pancreatitis and the Broken Heart. Eur J Emerg Med. 2010;17(1):27-9. doi: 10.1097/MEJ.0b013e32832cf70d.
65. Aggarwal V, Krantz MJ. Migratory Takotsubo Cardiomyopathy in the Setting of Cholecystitis. Am J Med. 2012;125(12):e5-6. doi: 10.1016/j.amjmed.2012.03.009.
66. Gale M, Loarte P, Mirrer B, Mallet T, Salciccioli L, Petrie A, et al. Takotsubo Cardiomyopathy in the Setting of Tension Pneumothorax. Case Rep Crit Care. 2015;2015:536931. doi: 10.1155/2015/536931.

67. Elikowski W, Kudliński B, Małek-Elikowska M, Foremska-Iciek J, Baszko A, Skrzywanek P. Takotsubo Cardiomyopathy in a Young Woman after a Traffic Accident with Blunt Chest Trauma. *Pol Merkurius Lekarski*. 2016;40(240):372-6.
68. Y-Hassan S, Settergren M, Henareh L. Sepsis-Induced Myocardial Depression and Takotsubo Syndrome. *Acute Card Care*. 2014;16(3):102-9. doi: 10.3109/17482941.2014.920089.
69. Eliades M, El-Maouche D, Choudhary C, Zinsmeister B, Burman KD. Takotsubo Cardiomyopathy Associated with Thyrotoxicosis: A Case Report and Review of the Literature. *Thyroid*. 2014;24(2):383-9. doi: 10.1089/thy.2012.0384.
70. Smith SA, Auseon AJ. Chemotherapy-Induced Takotsubo Cardiomyopathy. *Heart Fail Clin*. 2013;9(2):233-42. doi: 10.1016/j.hfc.2012.12.009.
71. Modi S, Baig W. Radiotherapy-Induced Tako-Tsubo Cardiomyopathy. *Clin Oncol*. 2009;21(4):361-2. doi: 10.1016/j.clon.2009.01.005.
72. Brezina P, Isler CM. Takotsubo Cardiomyopathy in Pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2008;112(2 Pt 2):450-2. doi: 10.1097/AOG.0b013e3181662cfe.
73. Citro R, Lyon A, Arbustini E, Bossone E, Piscione F, Templin C, et al. Takotsubo Syndrome after Cesarean Section: Rare But Possible. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71(16):1838-9. doi: 10.1016/j.jacc.2018.02.035.
74. Dundon BK, Puri R, Leong DP, Worthley MI. Takotsubo Cardiomyopathy Following Lightning Strike. *Emerg Med J*. 2008;25(7):460-1. doi: 10.1136/emj.2007.048876.
75. Citro R, Patella MM, Bossone E, Maione A, Provenza G, Gregorio G. Near-Drowning Syndrome: A Possible Trigger of Tako-Tsubo Cardiomyopathy. *J Cardiovasc Med*. 2008;9(5):501-5. doi: 10.2459/JCM.0b013e318282f03aca.
76. Davin L, Legrand V, Legrand D. A Frozen Heart. *Eur Heart J*. 2009;30(15):1827. doi: 10.1093/eurheartj/ehp149.
77. Arora S, Alfayoumi F, Srinivasan V. Transient Left Ventricular Apical Ballooning after Cocaine Use: Is Catecholamine Cardiotoxicity the Pathologic Link? *Mayo Clin Proc*. 2006;81(6):829-32. doi: 10.4065/81.6.829.
78. Stout BJ, Hoshida R, Vincent DS. Takotsubo Cardiomyopathy in the Setting of Acute Alcohol Withdrawal. *Hawaii J Med Public Health*. 2012;71(7):193-4.
79. Tagawa M, Nakamura Y, Ishiguro M, Satoh K, Chinushi M, Kodama M, et al. Transient Left Ventricular Apical Ballooning Developing after the Central Niigata Prefecture Earthquake: Two Case Reports. *J Cardiol*. 2006;48(3):153-8.
80. Chan C, Elliott J, Troughton R, Frampton C, Smyth D, Crozier I, et al. Acute Myocardial Infarction and Stress Cardiomyopathy Following the Christchurch Earthquakes. *PLoS One*. 2013;8(7):e68504. doi: 10.1371/journal.pone.0068504.
81. Butterly SJ, Indrajith M, Garrahy P, Ng AC, Gould PA, Wang WY. Stress-Induced Takotsubo Cardiomyopathy in Survivors of the 2011 Queensland Floods. *Med J Aust*. 2013;198(2):109-10. doi: 10.5694/mja12.11620.
82. Ghadri JR, Sarcon A, Diekmann J, Bataiosu DR, Cammann VL, Jurisic S, et al. Happy Heart Syndrome: Role of Positive Emotional Stress in Takotsubo Syndrome. *Eur Heart J*. 2016;37(37):2823-9. doi: 10.1093/eurheartj/ehv757.
83. Chazal HM, Del Buono MG, Keyser-Marcus L, Ma L, Moeller FG, Berrocal D, et al. Stress Cardiomyopathy Diagnosis and Treatment: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72(16):1955-71. doi: 10.1016/j.jacc.2018.07.024.
84. Ghadri JR, Sarcon A, Diekmann J, Bataiosu DR, Cammann VL, Jurisic S, et al. Happy Heart Syndrome: Role of Positive Emotional Stress in Takotsubo Syndrome. *Eur Heart J*. 2016;37(37):2823-9. doi: 10.1093/eurheartj/ehv757.
85. Daoko J, Rajachandran M, Savarese R, Orme J. Biventricular Takotsubo Cardiomyopathy: Case Study and Review of Literature. *Tex Heart Inst J*. 2013;40(3):305-11.
86. Kato K, Ishibashi I, Ghadri JR, Templin C. Biventricular Takotsubo Syndrome. *Eur Heart J*. 2019;40(26):2171. doi: 10.1093/eurheartj/ehz198.
87. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Chaitman BR, Bax JJ, Morrow DA, et al. Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction (2018). *J Am Coll Cardiol*. 2018;72(18):2231-64. doi: 10.1016/j.jacc.2018.08.1038.
88. Akashi YJ, Nef HM, Lyon AR. Epidemiology and Pathophysiology of Takotsubo Syndrome. *Nat Rev Cardiol*. 2015;12(7):387-97. doi: 10.1038/nrcardio.2015.39.
89. Pilgrim TM, Wyss TR. Takotsubo Cardiomyopathy or Transient Left Ventricular Apical Ballooning Syndrome: A Systematic Review. *Int J Cardiol*. 2008;124(3):283-92. doi: 10.1016/j.ijcard.2007.07.002.
90. Del Buono MG, O'Quinn MP, Garcia P, Gerszten E, Roberts C, Moeller FG, et al. Cardiac Arrest due to Ventricular Fibrillation in a 23-Year-Old Woman with Broken Heart Syndrome. *Cardiovasc Pathol*. 2017;30:78-81. doi: 10.1016/j.carpath.2017.06.007.
91. Stöllberger C, Wegner C, Finsterer J. Seizure-Associated Takotsubo Cardiomyopathy. *Epilepsia*. 2011;52(11):e160-7. doi: 10.1111/j.1528-1167.2011.03185.x.
92. Jung JM, Kim JG, Kim JB, Cho KH, Yu S, Oh K, et al. Takotsubo-Like Myocardial Dysfunction in Ischemic Stroke: A Hospital-Based Registry and Systematic Literature Review. *Stroke*. 2016;47(11):2729-36. doi: 10.1161/STROKEAHA.116.014304.
93. Ogura R, Hiasa Y, Takahashi T, Yamaguchi K, Fujiwara K, Ohara Y, et al. Specific Findings of the Standard 12-Lead ECG in Patients with 'Takotsubo' Cardiomyopathy: Comparison with the Findings of Acute Anterior Myocardial Infarction. *Circ J*. 2003;67(8):687-90. doi: 10.1253/circj.67.687.
94. Kurisu S, Inoue I, Kawagoe T, Ishihara M, Shimatani Y, Nakamura S, et al. Time Course of Electrocardiographic Changes in Patients with Tako-Tsubo Syndrome: Comparison with Acute Myocardial Infarction with Minimal Enzymatic Release. *Circ J*. 2004;68(1):77-81. doi: 10.1253/circj.68.77.
95. Sharkey SW. Electrocardiogram Mimics of Acute ST-Segment Elevation Myocardial Infarction: Insights from Cardiac Magnetic Resonance Imaging in Patients with Tako-Tsubo (Stress) Cardiomyopathy. *J Electrocardiol*. 2008;41(6):621-5. doi: 10.1016/j.jelectrocard.2008.06.015.
96. Kosuge M, Ebina T, Hibi K, Morita S, Okuda J, Iwahashi N, et al. Simple and Accurate Electrocardiographic Criteria to Differentiate Takotsubo Cardiomyopathy from Anterior Acute Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55(22):2514-6. doi: 10.1016/j.jacc.2009.12.059.
97. Johnson NP, Chavez JF, Mosley WJ 2nd, Flaherty JD, Fox JM. Performance of Electrocardiographic Criteria to Differentiate Takotsubo Cardiomyopathy from Acute Anterior ST Elevation Myocardial Infarction. *Int J Cardiol*. 2013;164(3):345-8. doi: 10.1016/j.ijcard.2011.07.029.
98. Behr ER, Mahida S. Takotsubo Cardiomyopathy and the Long-QT Syndrome: An Insult to Repolarization Reserve. *Europace*. 2009;11(6):697-700. doi: 10.1093/europace/eup081.
99. Matsuoka K, Okubo S, Fujii E, Uchida F, Kasai A, Aoki T, et al. Evaluation of the Arrhythmogenicity of Stress-Induced "Takotsubo cardiomyopathy" from the Time Course of the 12-Lead Surface Electrocardiogram. *Am J Cardiol*. 2003;92(2):230-3. doi: 10.1016/s0002-9149(03)00547-2.
100. Migliore F, Zorzi A, Marra MP, Basso C, Corbetti F, De Lazzari M, et al. Myocardial Edema Underlies Dynamic T-Wave Inversion (Wellens' ECG Pattern) in Patients with Reversible Left Ventricular Dysfunction. *Heart Rhythm*. 2011;8(10):1629-34. doi: 10.1016/j.hrthm.2011.04.035.
101. Nguyen TH, Neil CJ, Sverdlov AL, Mahadavan G, Chirkov YY, Kucia AM, et al. N-Terminal Pro-Brain Natriuretic Protein Levels in Takotsubo Cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 2011;108(9):1316-21. doi: 10.1016/j.amjcard.2011.06.047.
102. Randhawa MS, Dhillon AS, Taylor HC, Sun Z, Desai MY. Diagnostic Utility of Cardiac Biomarkers in Discriminating Takotsubo Cardiomyopathy from Acute Myocardial Infarction. *J Card Fail*. 2014;20(1):2-8. doi: 10.1016/j.cardfail.2013.12.004.
103. Akashi YJ, Musha H, Nakazawa K, Miyake F. Plasma Brain Natriuretic Peptide in Takotsubo Cardiomyopathy. *QJM*. 2004;97(9):599-607. doi: 10.1093/qjmed/hch094.

104. Kurisu S, Kihara Y. Tako-Tsubo Cardiomyopathy: Clinical Presentation and Underlying Mechanism. *J Cardiol.* 2012;60(6):429-37. doi: 10.1016/j.jjcc.2012.06.015.
105. Citro R, Lyon AR, Meimoun P, Omerovic E, Redfors B, Buck T, et al. Standard and Advanced Echocardiography in Takotsubo (Stress) Cardiomyopathy: Clinical and Prognostic Implications. *J Am Soc Echocardiogr.* 2015;28(1):57-74. doi: 10.1016/j.echo.2014.08.020.
106. Sharkey SW, Maron BJ. Epidemiology and Clinical Profile of Takotsubo Cardiomyopathy. *Circ J.* 2014;78(9):2119-28. doi: 10.1253/circj.cj-14-0770.
107. 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/ejhf.424.
108. Eitel I, von Knobelsdorff-Brenkenhoff F, Bernhardt P, Carbone I, Muellerleile K, Aldrovandi A, et al. Clinical Characteristics and Cardiovascular Magnetic Resonance Findings in Stress (Takotsubo) Cardiomyopathy. *JAMA.* 2011;306(3):277-86. doi: 10.1001/jama.2011.992.
109. Abbas A, Sonnex E, Pereira RS, Couleden RA. Cardiac Magnetic Resonance Assessment of Takotsubo Cardiomyopathy. *Clin Radiol.* 2016;71(1):e110-9. doi: 10.1016/j.crad.2015.10.020.
110. Eitel I, Behrendt F, Schindler K, Kivelitz D, Gutberlet M, Schuler G, et al. Differential Diagnosis of Suspected Apical Ballooning Syndrome Using Contrast-Enhanced Magnetic Resonance Imaging. *Eur Heart J.* 2008;29(21):2651-9. doi: 10.1093/eurheartj/ehn433.
111. Haghi D, Fluechter S, Suselbeck T, Kaden JJ, Borggrefe M, Papavassiliu T. Cardiovascular Magnetic Resonance Findings in Typical Versus Atypical Forms of the Acute Apical Ballooning Syndrome (Takotsubo Cardiomyopathy). *Int J Cardiol.* 2007;120(2):205-11. doi: 10.1016/j.ijcard.2006.09.019.
112. Nakamori S, Matsuoka K, Onishi K, Kurita T, Ichikawa Y, Nakajima H, et al. Prevalence and Signal Characteristics of Late Gadolinium Enhancement on Contrast-Enhanced Magnetic Resonance Imaging in Patients with Takotsubo Cardiomyopathy. *Circ J.* 2012;76(4):914-21. doi: 10.1253/circj.cj-11-1043.
113. Naruse Y, Sato A, Kasahara K, Makino K, Sano M, Takeuchi Y, et al. The Clinical Impact of Late Gadolinium Enhancement in Takotsubo Cardiomyopathy: Serial Analysis of Cardiovascular Magnetic Resonance Images. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2011;13(1):67. doi: 10.1186/1532-429X-13-67.
114. Wu KC, Weiss RG, Thiemann DR, Kitagawa K, Schmidt A, Dalal D, et al. Late Gadolinium Enhancement by Cardiovascular Magnetic Resonance heralds an Adverse Prognosis in Nonischemic Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 2008;51(25):2414-21. doi: 10.1016/j.jacc.2008.03.018.
115. Matsuura T, Ueno M, Iwanaga Y, Miyazaki S. Importance of Sympathetic Nervous System Activity During Left Ventricular Functional Recovery and its Association with In-Hospital Complications in Takotsubo Syndrome. *Heart Vessels.* 2019;34(8):1317-24. doi: 10.1007/s00380-019-01359-4.
116. Cimarelli S, Sauer F, Morel O, Ohlmann P, Constantinesco A, Imperiale A. Transient Left Ventricular Dysfunction Syndrome: Patho-Physiological Bases Through Nuclear Medicine Imaging. *Int J Cardiol.* 2010;144(2):212-8. doi: 10.1016/j.ijcard.2009.04.025.
117. Kurisu S, Inoue I, Kawagoe T, Ishihara M, Shimatani Y, Nakama Y, et al. Prevalence of Incidental Coronary Artery Disease In Tako-Tsubo Cardiomyopathy. *Coron Artery Dis.* 2009;20(3):214-8. doi: 10.1097/MCA.0b013e3283299260.
118. Hussain MA, Cox AT, Bastiaens R, Prasad A. Apical Ballooning (Takotsubo) Syndrome with Concurrent ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *BMJ Case Rep.* 2017;2017:bcr2017220145. doi: 10.1136/bcr-2017-220145.
119. Gaibazzi N, Ugo F, Vignali L, Zoni A, Reverberi C, Gherli T. Tako-Tsubo Cardiomyopathy with Coronary Artery Stenosis: A Case-Series Challenging the Original Definition. *Int J Cardiol.* 2009;133(2):205-12. doi: 10.1016/j.ijcard.2007.12.037.
120. Previtali M, Repetto A, Panigada S, Camporotondo R, Tavazzi L. Left Ventricular Apical Ballooning Syndrome: Prevalence, Clinical Characteristics and Pathogenetic Mechanisms in a European Population. *Int J Cardiol.* 2009;134(1):91-6. doi: 10.1016/j.ijcard.2008.01.037.
121. Napp LC, Ghadri JR, Bauersachs J, Templin C. Acute Coronary Syndrome or Takotsubo Cardiomyopathy: The Suspect May Not Always be the Culprit. *Int J Cardiol.* 2015;187:116-9. doi: 10.1016/j.ijcard.2015.03.255.
122. Delgado GA, Truesdell AC, Kirchner RM, Zuzek RW, Pomerantsev EV, Gordon PC, et al. An Angiographic and Intravascular Ultrasound Study of the Left Anterior Descending Coronary Artery in Takotsubo Cardiomyopathy. *Am J Cardiol.* 2011;108(6):888-91. doi: 10.1016/j.amjcard.2011.05.012.
123. Patel SM, Lennon RJ, Prasad A. Regional Wall Motion Abnormality in Apical Ballooning Syndrome (Takotsubo/Stress Cardiomyopathy): Importance of Biplane Left Ventriculography for Differentiating from Spontaneously Aborted Anterior Myocardial Infarction. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2012;28(4):687-94. doi: 10.1007/s10554-011-9911-5.
124. Nance JW, Schoepf UJ, Ramos-Duran L. Tako-Tsubo Cardiomyopathy: Findings on Cardiac CT and Coronary Catheterisation. *Heart.* 2010;96(5):406-7. doi: 10.1136/hrt.2009.185306.
125. Ghadri JR, Cammann VL, Jurisic S, Seifert B, Napp LC, Diekmann J, et al. A Novel Clinical Score (InterTAK Diagnostic Score) to Differentiate Takotsubo Syndrome from Acute Coronary Syndrome: Results from the International Takotsubo Registry. *Eur J Heart Fail.* 2017;19(8):1036-42. doi: 10.1002/ejhf.683.
126. Citro R, Okura H, Ghadri JR, Izumi C, Meimoun P, Izumo M, et al. Multimodality Imaging in Takotsubo Syndrome: A Joint Consensus Document of the European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI) and the Japanese Society of Echocardiography (JSE). *J Echocardiogr.* 2020;18(4):199-224. doi: 10.1007/s12574-020-00480-y.
127. Almendro-Delia M, Gil IJN, Lobo M, Andrés M, Vedia O, Sionis A, et al. Short- and Long-Term Prognostic Relevance of Cardiogenic Shock in Takotsubo Syndrome: Results from the RETAKO Registry. *JACC Heart Fail.* 2018;6(11):928-36. doi: 10.1016/j.jchf.2018.05.015.
128. Santoro F, Gil IJN, Stiermaier T, El-Battrawy I, Guerra F, Novo G, et al. Assessment of the German and Italian Stress Cardiomyopathy Score for Risk Stratification for In-hospital Complications in Patients with Takotsubo Syndrome. *JAMA Cardiol.* 2019;4(9):892-99. doi: 10.1001/jamacardio.2019.2597.
129. Matta AG, Carrié D. Epidemiology, Pathophysiology, Diagnosis, and Principles of Management of Takotsubo Cardiomyopathy: A Review. *Med Sci Monit.* 2023;29:e939020. doi: 10.12659/MSM.939020.
130. Isogai T, Matsui H, Tanaka H, Fushimi K, Yasunaga H. Early β -Blocker Use and In-Hospital Mortality in Patients with Takotsubo Cardiomyopathy. *Heart.* 2016;102(13):1029-35. doi: 10.1136/heartjnl-2015-308712.
131. Madias C, Fitzgibbons TP, Alsheikh-Ali AA, Bouchard JL, Kalsmith B, Garlitski AC, et al. Acquired Long QT Syndrome from Stress Cardiomyopathy is Associated with Ventricular Arrhythmias and Torsades de Pointes. *Heart Rhythm.* 2011;8(4):555-61. doi: 10.1016/j.hrthm.2010.12.012.
132. Marcondes-Braga FG, Moura LAZ, Issa VS, Vieira JL, Rohde LE, Simões MV, et al. Emerging Topics Update of the Brazilian Heart Failure Guideline - 2021. *Arq Bras Cardiol.* 2021;116(6):1174-212. doi: 10.36660/abc.20210367.
133. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. 2021 ESC Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure: Developed by the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology (ESC) with the Special Contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Rev Esp Cardiol.* 2022;75(6):523. doi: 10.1016/j.rec.2022.05.005.

134. Silverio A, Parodi G, Scudiero F, Bossone E, Di Maio M, Vriza O, et al. Beta-Blockers are Associated with Better Long-Term Survival in Patients with Takotsubo Syndrome. *Heart*. 2022;108(17):1369-76. doi: 10.1136/heartjnl-2021-320543.
135. Schneider B, Athanasiadis A, Schwab J, Pistner W, Gottwald U, Schoeller R, et al. Complications in the Clinical Course of Tako-Tsubo Cardiomyopathy. *Int J Cardiol*. 2014;176(1):199-205. doi: 10.1016/j.ijcard.2014.07.002.
136. Santoro F, Ieva R, Ferraretti A, Fanelli M, Musaico F, Tarantino N, et al. Hemodynamic Effects, Safety, and Feasibility of Intravenous Esmolol Infusion During Takotsubo Cardiomyopathy with Left Ventricular Outflow Tract Obstruction: Results From a Multicenter Registry. *Cardiovasc Ther*. 2016;34(3):161-6. doi: 10.1111/1755-5922.12182.
137. Bonacchi M, Maiani M, Harmelin G, Sani G. Intractable Cardiogenic Shock in Stress Cardiomyopathy with Left Ventricular Outflow Tract Obstruction: Is Extra-Corporeal Life Support the Best Treatment? *Eur J Heart Fail*. 2009;11(7):721-7. doi: 10.1093/eurjhf/hfp068.
138. Redmond M, Knapp C, Salim M, Shanbhag S, Jaumdally R. Use of Vasopressors in Takotsubo Cardiomyopathy: A Cautionary Tale. *Br J Anaesth*. 2013;110(3):487-8. doi: 10.1093/bja/aes586.
139. Ansari U, El-Battrawy I, Fastner C, Behnes M, Sattler K, Huseynov A, et al. Clinical Outcomes Associated with Catecholamine Use in Patients Diagnosed with Takotsubo Cardiomyopathy. *BMC Cardiovasc Disord*. 2018;18(1):54. doi: 10.1186/s12872-018-0784-6.
140. Santoro F, Ieva R, Ferraretti A, Ienco V, Carpagnano G, Lodispoto M, et al. Safety and Feasibility of Levosimendan Administration in Takotsubo Cardiomyopathy: A Case Series. *Cardiovasc Ther*. 2013;31(6):e133-7. doi: 10.1111/1755-5922.12047.
141. Yaman M, Arslan U, Kaya A, Akyol A, Ozturk F, Okudan YE, et al. Levosimendan Accelerates Recovery in Patients with Takotsubo Cardiomyopathy. *Cardiol J*. 2016;23(6):610-615. doi: 10.5603/CJ.a2016.0100.
142. Santoro F, Gil IJN, Stiermaier T, El-Battrawy I, Moeller C, Guerra F, et al. Impact of Intra-Aortic Balloon Counterpulsation on All-Cause Mortality among Patients with Takotsubo Syndrome Complicated by Cardiogenic Shock: Results from the German-Italian-Spanish (GEIST) Registry. *Eur Heart J Open*. 2023;3(1):oead003. doi: 10.1093/ehjopen/oead003.
143. Mariani S, Richter J, Pappalardo F, Bělohávek J, Lorusso R, Schmitto JD, et al. Mechanical Circulatory Support for Takotsubo Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Cardiol*. 2020;316:31-9. doi: 10.1016/j.ijcard.2020.05.033.
144. Napierkowski S, Banerjee U, Anderson HV, Charitakis K, Madjid M, Smalling RW, et al. Trends and Impact of the Use of Mechanical Circulatory Support for Cardiogenic Shock Secondary to Takotsubo Cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 2021;139:28-33. doi: 10.1016/j.amjcard.2020.09.047.
145. Pant S, Deshmukh A, Mehta K, Badheka AO, Tuliani T, Patel NJ, et al. Burden of Arrhythmias in Patients with Takotsubo Cardiomyopathy (Apical Ballooning Syndrome). *Int J Cardiol*. 2013;170(1):64-8. doi: 10.1016/j.ijcard.2013.10.041.
146. Brown KH, Trohman RG, Madias C. Arrhythmias in Takotsubo Cardiomyopathy. *Card Electrophysiol Clin*. 2015;7(2):331-40. doi: 10.1016/j.ccep.2015.03.015.
147. Ahmed AE, Serafi A, Sunni NS, Younes H, Hassan W. Recurrent Takotsubo with Prolonged QT and Torsade de Pointes and Left Ventricular Thrombus. *J Saudi Heart Assoc*. 2017;29(1):44-52. doi: 10.1016/j.jsha.2016.07.004.
148. Möller C, Eitel C, Thiele H, Eitel I, Stiermaier T. Ventricular Arrhythmias in Patients with Takotsubo Syndrome. *J Arrhythm*. 2018;34(4):369-75. doi: 10.1002/joa3.12029.
149. Santoro F, Stiermaier T, Tarantino N, De Gennaro L, Moeller C, Guastafierro F, et al. Left Ventricular Thrombi in Takotsubo Syndrome: Incidence, Predictors, and Management: Results From the GEIST (German Italian Stress Cardiomyopathy) Registry. *J Am Heart Assoc*. 2017;6(12):e006990. doi: 10.1161/JAHA.117.006990.
150. El-Battrawy I, Gietzen T, Lang S, Ansari U, Behnes M, Zhou X, et al. Short- and Long-Term Incidence of Thromboembolic Events in Takotsubo Syndrome as Compared with Acute Coronary Syndrome. *Angiology*. 2019;70(9):838-43. doi: 10.1177/0003319719842682.
151. Ding KJ, Cammann VL, Szawan KA, Stähli BE, Wischnowsky M, Di Vece D, et al. Intraventricular Thrombus Formation and Embolism in Takotsubo Syndrome: Insights From the International Takotsubo Registry. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2020;40(1):279-87. doi: 10.1161/ATVBAHA.119.313491.
152. Madias JE. Takotsubo Cardiomyopathy: Current Treatment. *J Clin Med*. 2021;10(15):3440. doi: 10.3390/jcm10153440.
153. Sager HB, Schunkert H, Kurowski V. Recurrent Mid-Ventricular Tako-Tsubo Cardiomyopathy: Three Episodes of a Uniform Cardiac Response to Varying Stressors. *Int J Cardiol*. 2011;152(1):e22-4. doi: 10.1016/j.ijcard.2010.09.081.
154. Stiermaier T, Moeller C, Oehler K, Desch S, Graf T, Eitel C, et al. Long-Term Excess Mortality in Takotsubo Cardiomyopathy: Predictors, Causes and Clinical Consequences. *Eur J Heart Fail*. 2016;18(6):650-6. doi: 10.1002/ejhf.494.
155. Santoro F, Mallardi A, Leopizzi A, Vitale E, Rawish E, Stiermaier T, et al. Current Knowledge and Future Challenges in Takotsubo Syndrome: Part 2-Treatment and Prognosis. *J Clin Med*. 2021;10(3):468. doi: 10.3390/jcm10030468.

