

O PRESENTE E O FUTURO

REVISÃO DO ESTADO DA ARTE DO JACC

Fisiopatologia da síndrome de Takotsubo



Revisão do Estado da Arte do JACC

Alexander R. Lyon, MD, PhD,^a Rodolfo Citro, MD, PhD,^b Birke Schneider, MD,^c Olivier Morel, MD, PhD,^d Jelena R. Ghadri, MD,^e Christian Templin, MD, PhD,^e Elmir Omerovic, MD, PhD^f

RESUMO

A síndrome de Takotsubo (STT) foi reconhecida como entidade clínica há 31 anos, desde a sua primeira descrição em 1990. A STT é agora rotineiramente diagnosticada em pacientes com dor torácica aguda, alterações eletrocardiográficas, elevação da troponina, artérias coronárias não obstruídas e padrão circunferencial típico de anormalidades regionais de movimentação da parede do ventrículo esquerdo que geralmente envolvem o miocárdio apical ou médio-ventricular. O aumento da compreensão sobre essa síndrome intrigante se deve a um reconhecimento mais amplo, ao possível aumento da frequência e a um aumento do número de publicações com foco na fisiopatologia em estudos clínicos e laboratoriais. Falta uma compreensão abrangente da fisiopatologia da STT e dos tratamentos baseados em evidências, sendo urgentemente necessários tratamentos específicos e eficazes. Este artigo revisa a fisiopatologia dessa síndrome fascinante; o que se sabe a partir de estudos clínicos e pré-clínicos, incluindo revisão das evidências sobre disfunção microvascular, sinalização beta-adrenérgica miocárdica, inflamação e eletrofisiologia; e em que aspectos a pesquisa precisa se concentrar para preencher lacunas na compreensão da STT. (J Am Coll Cardiol 2021;77:902-21) © 2021 Publicado pela Elsevier em nome da American College of Cardiology Foundation.

A síndrome de Takotsubo (STT) é uma síndrome cardíaca aguda caracterizada por certas anormalidades regionais de movimentação da parede que refletem comprometimento da contratilidade miocárdica, o qual ocasiona insuficiência cardíaca aguda na ausência de doença arterial coronariana epicárdica (1). Pacientes com STT podem apresentar uma variedade de diferentes padrões clínicos; a síndrome é frequentemente desencadeada por estresse emocional significativo ou doença física grave acompanhados de ativação do sistema nervoso simpático (2,3) (Figura 1). Ao longo dos últimos 31 anos, tem havido um aumento da conscientização sobre essa síndrome clínica, com os pacientes apresentando

dor torácica cardíaca aguda exigindo angioplastia coronariana urgente, na qual se exclui doença coronariana como culpada pelos sintomas. A STT pode ser prontamente diagnosticada com o acesso a exames cardíacos de imagem modernos. A STT é mais frequentemente observada em mulheres pós-menopáusicas, e a apresentação clínica costuma ser semelhante à do infarto agudo do miocárdio, com dor torácica e/ou dispneia, elevação ou depressão do segmento ST e/ou inversão da onda T no eletrocardiograma (ECG) em repouso e elevação da troponina cardíaca sérica (1,2,5). Entretanto, existem diferenças consideráveis entre casos de STT e de infarto agudo do miocárdio, e agora a STT é reconhecida como



Ouçá o áudio com o resumo deste artigo, apresentado pelo editor-chefe, Dr. Valentin Fuster, em JACC.org.

^aDepartamento de Cardiologia, Royal Brompton Hospital e National Heart and Lung Institute, Imperial College London, London, Reino Unido; ^bDepartamento Cardiorrástico e Vascular, University Hospital "San Giovanni di Dio e Ruggi d'Aragona," Salerno, Itália; ^cMedizinische Klinik II, Sana Kliniken Lübeck, Alemanha; ^dDepartamento de Cardiologia, University of Strasbourg, UMR INSERM 1260 Regenerative Nanomedicine, Strasbourg, França; ^eDepartamento de Cardiologia, University Heart Center, University Hospital Zurich, Zurich, Suíça; e ^fDepartamento de Medicina Clínica e Molecular/Cardiologia, Sahlgrenska Academy, University of Gothenburg, Gothenburg, Suécia.

Os autores atestam que estão em conformidade com os comitês de estudos humanos e regulamentos de bem-estar animal das instituições a que estão vinculados e com as diretrizes da agência norte-americana *Food and Drug Administration*, incluindo o consentimento dos pacientes quando apropriado. Para obter mais informações, visite o [Author Center](#).

Manuscrito recebido em 3 de julho de 2019; manuscrito revisado recebido 13 de outubro de 2020, aceito em 19 de outubro de 2020.

ABREVIATURAS E ACRÔNIMOS

AMPc = monofosfato cíclico de adenosina
APD = duração do potencial de ação (*action potential duration*)
ATP = trifosfato de adenosina
ECG = eletrocardiografia
iPSC-CMs = cardiomiócitos derivados de células-tronco pluripotentes induzidas (*inducible pluripotent stem cell-derived cardiomyocytes*)
MIBG = metaiodobenzilguanidina com iodo-123
ON = óxido nítrico
PCr = fosfocreatina
SERCA2a = cálcio adenosina trifosfatase do retículo sarcoplasmático 2a (*sarcoplasmic reticulum [SR] Ca²⁺-adenosine-triphosphatase 2a*)
SNA = sistema nervoso autônomo
STT = síndrome de Takotsubo
VE = ventrículo esquerdo
βAR = receptor beta-adrenérgico (*β-adrenoreceptor*)

uma entidade clínica separada. As complicações agudas podem ser graves, incluindo de 4% a 5% de mortalidade intra-hospitalar relacionada a choque cardiogênico e parada cardíaca (6,7). Há um reconhecimento crescente de que sobreviventes da STT podem apresentar problemas cardíacos e não cardíacos a longo prazo e aumento da mortalidade a longo prazo (8,9). Portanto, a STT não é uma condição benigna, como se considerava anteriormente, e, na ausência de tratamentos baseados em evidência, os pacientes com STT continuam apresentando maior risco de complicações, morbidade e mortalidade (1,6,7,10). Na recente Quarta Definição do Infarto do Miocárdio (*Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction*), a STT é classificada como uma lesão miocárdica, mas não um infarto (11).

Nesta revisão, discutimos a fisiopatologia dessa síndrome fascinante, áreas de contro- vérsia e em que aspectos devemos concentrar a pesquisa para preencher as lacunas em nossa compreensão.

FISIOPATOLOGIA DA STT

A fisiopatologia exata da STT ainda é desconhecida. Entretanto, houve um progresso significativo ao longo da última década em relação à nossa compreensão sobre essa síndrome (12-16). Esse progresso é evidente a partir do número crescente de publicações de estudos laboratoriais e clínicos a respeito da fisiopatologia da STT. Propuseram-se diversas hipóteses, mas nenhuma oferece uma explicação abrangente (12).

Vários elementos precisam ser considerados para explicar a fisiopatologia da STT, incluindo respostas às seguintes perguntas:

1. Qual é a causa da disfunção mecânica grave (acinesia) e da distribuição característica da acinesia nos ventrículos esquerdo e direito (apical, médio-ventricular, basal, biventricular)?
2. Por que alguns indivíduos desenvolvem STT e outros não (*ceteris paribus*—com todas as demais coisas permanecendo iguais—quando expostos ao mesmo evento estressor)?
3. Por que alguns pacientes com STT toleram uma disfunção extensa do ventrículo esquerdo (VE) se comparados a pacientes com infarto agudo do miocárdio quando um infarto agudo do miocárdio envolvendo uma porção semelhante do VE geralmente levaria à morte?
4. Por que a STT afeta predominantemente mulheres pós-menopáusicas?

DESTAQUES

- A fisiopatologia da forma de Takotsubo da insuficiência cardíaca aguda não é completamente compreendida.
- A liberação excessiva de catecolaminas cardíacas neuronais e sistêmicas contribui para a disfunção miocárdica aguda em pacientes com síndrome de Takotsubo, mas o comprometimento da perfusão microvascular, a inflamação miocárdica e os transtornos eletrofisiológicos contribuem para as manifestações clínicas da síndrome.
- O atordoamento de Takotsubo, que envolve mecanismos tanto catecolaminérgicos quanto isquêmicos, é a estrutura fisiopatológica subjacente a essa síndrome, sendo crucial para o desenvolvimento de estratégias diagnósticas e terapêuticas eficazes.

5. Quais são os mecanismos por trás da recuperação da função do VE que normalmente ocorre dentro de poucos dias?
6. Por que alguns sobreviventes da STT permanecem com anormalidades cardíacas importantes (por exemplo, arritmia, dor torácica, limitação de esforço) e outros não?

Além das perguntas anteriores, tem-se debatido se a STT é um resposta circulatória primordialmente mal adaptativa ou protetora. Portanto, na opinião dos autores, é provável que diversas vias fisiopatológicas estejam atuando, de forma individual ou sinérgica, para cumulativamente desencadear a STT.

ATIVACÃO SIMPÁTICA INTENSA E ALTOS NÍVEIS DE CATECOLAMINAS CIRCULANTES

As catecolaminas parecem ter um papel central na fisiopatologia da STT, porque episódios agudos são frequentemente desencadeados por estresse repentino e inesperado (STT primária) ou doença ou trauma físico importante (STT secundária) (1,2) (Figura 1). Na maioria dos pacientes, os sinais clínicos de ativação simpática intensa estão presentes no início da STT, e muitos pacientes com STT descrevem a sensação de uma descarga intensa de adrenalina com o desencadeador do estresse no início do episódio agudo.

Existem dois elementos iniciais da fisiologia a serem considerados. O primeiro são os centros cognitivos do cérebro e do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, a percepção de estresse e a quantidade de epinefrina e norepinefrina liberadas em resposta a um determinado

FIGURA 1 Exemplos de causas primárias (emocionais) e secundárias (médicas) da síndrome de Takotsubo

Gatilhos emocionais

- depressão
- doença de uma pessoa próxima
- tentativa de suicídio
- divórcio
- transtorno de estresse pós-traumático

• medo de falar em público

- roubo/furto
- medo de cirurgia/hospitalização
- mudança para outra cidade

• novo emprego

- perda do emprego
- aposentadoria
- *bullying* no trabalho

• dívidas

- perda de elevada soma de dinheiro
- falência

• morte de um membro da família

- morte do(a) parceiro(a)
- eutanásia de animal de estimação

• discussões com parceiro(a)/família

- discussões com o locatário

• enchente

- terremoto
- tempestade
- ruído de avião

• acidente de carro sem ferimentos

• Síndrome do coração feliz

- ganhar um prêmio
- festa de aniversário
- nascimento de neto(a)
- casamento
- assistir a óperas
- entrevista de emprego positiva

Gatilhos físicos

- sangramento cerebral
- AVC, AIT
- epilepsia, convulsão
- enxaqueca
- PRES
- concussão
- ruptura de aneurisma

- exacerbação de DPOC
- ataque de asma
- pneumonia
- bronquite
- embolia pulmonar
- laringoespasma

- sangramento gastrointestinal
- exacerbação da doença de Crohn
- encarceramento de hérnia

- feocromocitoma
- urosepse
- urolitíase

- parto
- sangramento vaginal

- câncer
- quimioterapia

- gripe
- sepse
- peritonite
- infecção de ferida

- fratura

- operação

- anestesia
- administração de catecolaminas

Existem muitos potenciais gatilhos da síndrome de Takotsubo, incluindo eventos emocionais (**painel esquerdo**) e gatilhos físicos e agudos, sejam clínicos ou cirúrgicos (**painel direito**). AIT = ataque isquêmico transitório; AVC = acidente vascular cerebral; DPOC = doença pulmonar obstrutiva crônica; PRES = síndrome da encefalopatia posterior reversível (*posterior reversible encephalopathy syndrome*). Reproduzido com permissão de Schlossbauer et al. (4).

estresse (isto é, aumento do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal). O segundo é a resposta do sistema cardiovascular (incluindo miocárdio, artérias coronárias e vasculatura periférica) e do sistema nervoso simpático à ativação simpática repentina e ao aumento das catecolaminas circulantes.

Várias evidências corroboram a hipótese de que catecolaminas têm papel central na fisiopatologia da STT (Figura 2). Em primeiro lugar, os níveis plasmáticos de catecolaminas encontram-se consideravelmente elevados em pacientes com STT, sendo até três vezes superiores aos níveis de pacientes com infarto agudo do miocárdio e insuficiência cardíaca pós-infarto (19). Em segundo lugar, a STT foi relatada em muitos pacientes como complicação cardíaca de feocromocitomas (20). Em terceiro lugar, documentou-se que catecolaminas (epinefrina, dobutamina) administradas iatrogenicamente e agonistas dos receptores beta-adrenérgicos (β AR) (salbutamol) são responsáveis diretos por episódios de STT (21,22). Em quarto lugar, a tempestade simpática associada à hemorragia subaracnóidea, especialmente quando afeta a circulação posterior e o hipotálamo, é uma causa reconhecida de STT. Em quinto lugar, estudos de cintilografia miocárdica com metaiodobenzilguanidina combinada com iodo-123 demonstraram uma redução aguda na captação neuronal do sistema simpático cardíaco nos segmentos afetados. Isso é consistente com a desregulação aguda da fisiologia simpática do miocárdio, o que contribui para o aumento dos níveis miocárdicos de catecolamina conforme ocorre a redução da cinética da depuração. Em sexto lugar, os achados histopatológicos a partir de corações de pacientes com STT, tanto *post mortem* ou via biópsia endomiocárdica, são semelhantes aos de pacientes que faleceram no contexto de excesso de catecolaminas (por exemplo, feocromocitoma e hemorragia subaracnóidea), com características típicas da ativação excessiva de catecolaminas, incluindo necrose em banda de contração (23), aumento do acúmulo de gotículas lipídicas nos cardiomiócitos (24) e aumento do estresse nitrosativo (25). Por fim, a administração de altas doses de catecolamina em modelos pré-clínicos pode retomar as características da STT com hipocinesia apical e médio-ventricular reversível e, em alguns experimentos, pode-se induzir a variante basal ou invertida (24,26-29).

Corroborando o excesso de estimulação simpática cardíaca e sistêmica, foram observados altos níveis de norepinefrina no seio coronário em pacientes com STT, o que sugere um aumento da liberação local de catecolaminas miocárdicas (30). Análises de variabilidade da frequência cardíaca em pacientes com STT também demonstraram predomínio simpático e redução considerável da atividade parassimpática durante a fase aguda (31). Estudos microneurográficos

sobre a atividade do sistema nervoso simpático periférico apresentaram resultados conflitantes. Embora alguns estudos tenham relatado aumento da atividade (32), outros, paradoxalmente, demonstraram redução da atividade nervosa simpática periférica (33). Essa discrepância pode depender do momento da medição em relação ao início da STT e das diferentes populações de pacientes incluídos nos estudos em termos de idade, sexo e presença de fatores de risco cardiovascular tradicionais (por exemplo, hipertensão e tabagismo). Estudos microneurográficos demonstraram uma diminuição do controle barorreflexo espontâneo do tônus simpático em alguns pacientes com STT. Durante a fase aguda, há uma redução da função neuronal simpática do coração, a qual é mensurada através de cintilografia miocárdica com metaiodobenzilguanidina combinada com iodo-123 após a tempestade simpática (34) (Figura 2).

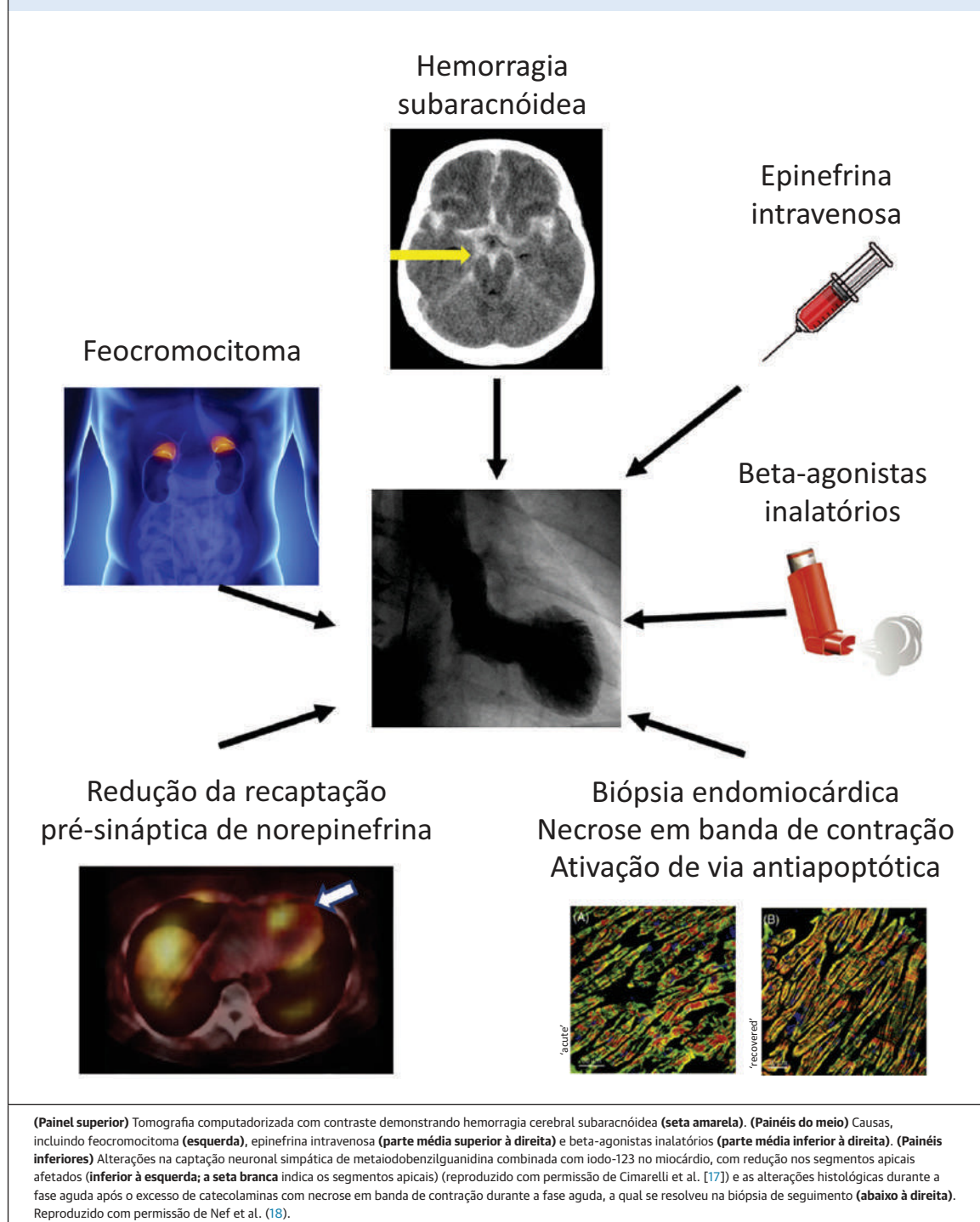
A hiperativação da função simpática miocárdica está associada a uma resposta inflamatória intersticial mononuclear e necrose em banda de contração (um marco da toxicidade das catecolaminas) (19). O papel central da estimulação do β AR na STT foi demonstrado em diversos modelos animais (26,35,36). O balonamento apical pode ser provocado em ratos por estresse de imobilização e atenuado pelo bloqueio do α AR e do β AR (37).

Entretanto, até 25% dos casos não apresentam um gatilho estressor identificável. Nesses casos, deve ter ocorrido um gatilho interno espontâneo (por exemplo, liberação de catecolaminas induzida por inflamação), ou efeitos cumulativos de estresses anteriores podem ser responsáveis, na ausência de um evento estressor no dia da apresentação.

DISPARIDADE ENTRE OS SEXOS NA INCIDÊNCIA DA STT

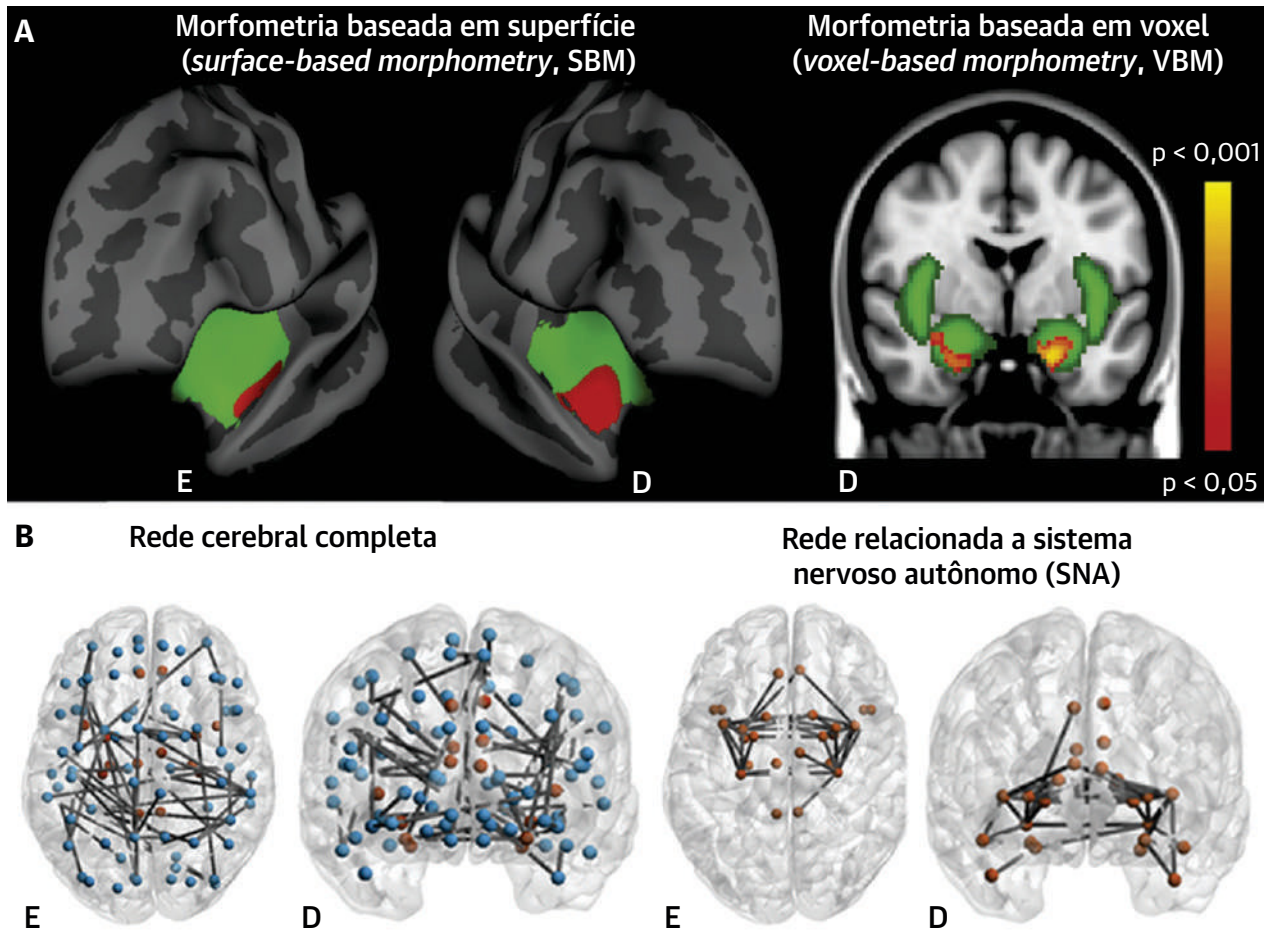
A maioria dos pacientes com STT são mulheres pós-menopáusicas. O motivo para essa grande disparidade entre os sexos na incidência da STT não está bem esclarecido. Propuseram-se diversas hipóteses centradas na privação de estrogênio. Sob circunstâncias fisiológicas, o estrogênio tem papel permissivo na sinalização do receptor adrenérgico, tais como estrogênio (através da ativação cruzada, ou *crossstalk*, dos receptores) inibe a transdução do sinal, através dos β ARs (38). O estrogênio tem um efeito simpático e diminui o número de receptores β ARs nas células cardíacas. A redução dos níveis de estrogênio durante a menopausa aumenta o impulso simpático e a disfunção endotelial. Em um estudo experimental, Ueyama et al. (37) demonstraram que o balonamento apical do VE induzido por estresse em ratos poderia ser prevenido por pré-tratamento com estrogênio. A suplementação de estrogênio atenuou o efluxo do sistema hipotálamo-simpático-adrenérgico induzido

FIGURA 2 Potenciais causas para os altos níveis de catecolaminas e para a ativação simpática na síndrome de Takotsubo



por estresse do sistema nervoso central aos órgãos-alvo (37). Mulheres pós-menopáusicas apresentam aumento do tônus simpático e diminuição do tônus parassimpático se comparadas a mulheres com ciclo menstrual (39). A alteração do sistema nervoso autônomo durante a menopausa poderia facilitar o desenvolvimento da STT em

indivíduos suscetíveis após exposição a gatilhos estressores emocionais e físicos. A disparidade entre os sexos na STT poderia ser consequência das diferentes estratégias de enfrentamento ao estresse adotadas por homens e mulheres. Embora os homens usem métodos focados em problemas para lidar com experiências estressantes,

FIGURA 3 Alterações na estrutura e no funcionamento do cérebro em pacientes com STT

(A) Redução da espessura do córtex anteroventral da ínsula (morfometria baseada em superfície [*surface-based morphometry, SBM*], conglomerados vermelhos, $p < 0,05$ corrigido para conglomerados; ínsula em verde), redução do volume da substância branca na amígdala (morfometria baseada em voxel [*voxel-based morphometry, VBM*], conglomerados vermelho-amarelo, $p < 0,05$ corrigido no nível do voxel; ínsula e amígdala em verde), e (B) redução da conectividade estrutural entre as regiões límbicas do cérebro (rede cerebral completa e sistema nervoso autônomo [SNA]; nós do SNA em laranja, todos os outros nós em azul) em pacientes com síndrome de Takotsubo (STT) comparados a indivíduos controle. Reproduzido com permissão de Hiestand et al. (42).

as mulheres tendem a usar estratégias de enfrentamento direcionadas a mudar suas respostas emocionais à situação estressante (40). As diferenças entre os sexos com relação às estratégias de enfrentamento poderiam explicar tanto o fato de as mulheres relatarem maior estresse psicológico que os homens quanto o fato de elas serem mais propensas a desenvolver STT.

ANORMALIDADES DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL AUTÔNOMO NA STT

Estudos recentes relataram anormalidades tanto na estrutura funcional quanto na atividade das áreas do cérebro relacionadas às emoções e ao sistema nervoso simpático. O primeiro relato em 2014 mensurou o fluxo

sanguíneo regional no cérebro de três pacientes com STT durante a fase aguda e no seguimento após STT e demonstrou alterações significativas, com aumento do fluxo nos gânglios basais, no hipocampo e no tronco encefálico (41). Utilizando ressonância magnética funcional do cérebro, Hiestand et al. (42) estudaram a estrutura e a conectividade funcional em estado de repouso das redes cerebrais simpáticas e parassimpáticas em sobreviventes da STT. As imagens de ressonância magnética funcional do cérebro demonstraram redução da espessura do córtex anteroventral do lobo insular e redução do volume de substância cinzenta na amígdala (Figura 3A) (42). Ambas as redes, parassimpática e simpática, apresentaram redução da conectividade funcional em estado de repouso em pacientes com

STT comparados a indivíduos controle (43). As redes funcionais do cérebro incluíram a amígdala, o hipocampo e a ínsula onde foram observadas as alterações estruturais (Figura 3B), o que corroborou as evidências de disfunção do sistema límbico em pacientes com STT após um episódio agudo. Uma questão importante é se essas alterações eram preexistentes e contribuíram para a vulnerabilidade à STT ou foram adquiridas como resultado de uma grande tempestade de catecolaminas e do episódio de STT.

Pacientes com STT apresentam alterações na função do sistema nervoso autônomo (SNA) muito tempo depois da hospitalização índice e da recuperação total. Estudos sobre a variabilidade da frequência cardíaca – um marcador da atividade simpática e do equilíbrio simpático-vagal – demonstraram que a variabilidade da frequência cardíaca se alterou não apenas durante a fase aguda, mas também vários meses após a hospitalização índice (44). A cintilografia miocárdica com metaiodobenzilguanidina (MIBG) combinada com iodo-123 – um análogo da norepinefrina – foi utilizada para a realização de exames de imagens para a detecção da denervação do sistema simpático autônomo no coração. Estudos com MIBG em pacientes com STT demonstraram que a captação regional de MIBG no miocárdio teve forte redução nas regiões apicais acinéticas do VE, o que sugeriu distúrbios na captação pré-sináptica de norepinefrina e aumento da liberação pré-sináptica de catecolaminas. Essas anormalidades podem persistir mesmo 12 meses após a recuperação da função contrátil (45).

CONSEQUÊNCIAS DOS ALTOS NÍVEIS DE CATECOLAMINAS CIRCULANTES E DO AUMENTO DO ESTÍMULO SIMPÁTICO

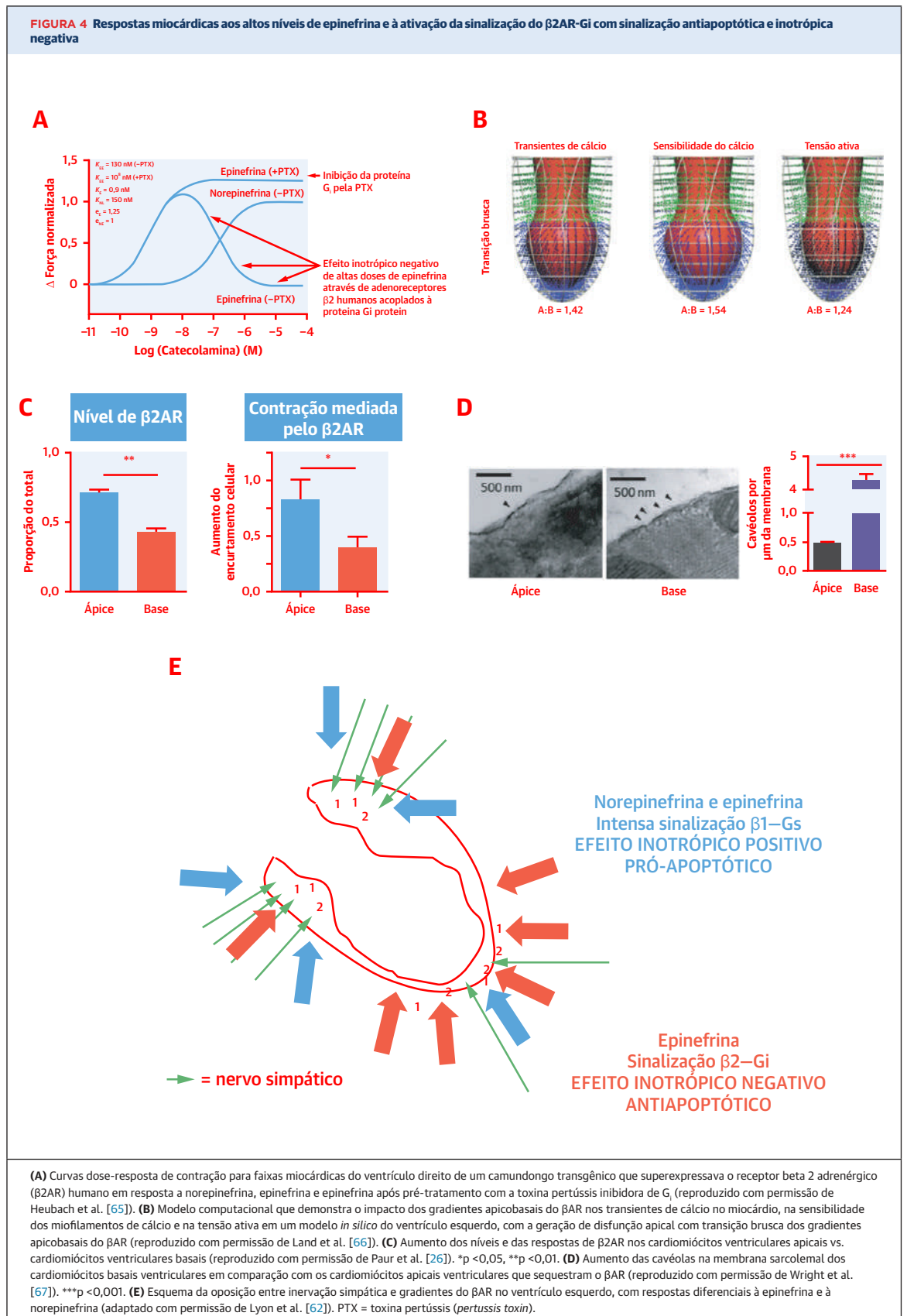
Permanece desconhecido o mecanismo através do qual o excesso de catecolaminas desencadeia o atordoamento miocárdico nos vários padrões de balonamento regional que caracterizam essa síndrome. Várias hipóteses foram propostas, como se pode observar a seguir.

DISFUNÇÃO DA MICROCIRCULAÇÃO E DA MACROCIRCULAÇÃO CORONARIANAS. Sato et al. (46), que descreveram pela primeira vez um caso de STT em 1990, propuseram que disfunção microvascular e espasmo da artéria coronária causavam STT. Essa hipótese foi corroborada por algumas poucas séries de casos (47). Além disso, foram documentados defeitos de perfusão reversíveis no segmento apical do VE em alguns pacientes com STT. Entretanto, esses defeitos na perfusão miocárdica foram detectados no estágio mais tardio após o desenvolvimento da disfunção cardíaca (48,49). Portanto, essas observações não poderiam ser consideradas evidências de que distúrbios de perfusão

miocárdica foram a causa de disfunção contrátil na STT, porque a perfusão coronária depende do relaxamento miocárdico (50). A demanda de energia do miocárdio, mensurada pela tomografia por emissão de pósitrons usando fluorodesoxiglicose, apresenta redução significativa nas áreas acinéticas em casos de STT (51). O metabolismo do ácido graxo no miocárdio encontra-se reduzido nos segmentos acinéticos do coração na STT (49). Mecanismos de autorregulação asseguram uma correlação estreita entre as necessidades de energia do miocárdio e perfusão; entretanto, a diminuição da perfusão nessas regiões é uma consequência esperada de um episódio de STT se a disfunção diastólica e o distúrbio metabólico precederem alterações no fluxo coronariano (52). Outros estudos demonstraram perfusão miocárdica normal em pacientes com STT durante a fase aguda; a perfusão era semelhante em segmentos apicais acinéticos e basais hiperacéticos do VE (53). Evidências experimentais sugeriram que poderia ocorrer disfunção cardíaca induzida por catecolaminas e semelhante à STT na ausência de graves distúrbios de perfusão miocárdica. Não houve defeitos detectáveis de perfusão regional no período anterior ou durante o desenvolvimento da disfunção cardíaca semelhante à STT em um modelo pré-clínico de STT em ratos (54).

Infarto do miocárdio abortado foi originalmente proposto por alguns investigadores, mas estudos utilizando ultrassom intravascular coronariano não relataram evidências de placa, disseção ou trombo em uma série de pacientes com STT (55).

Foi relatado vasoespasmos coronarianos epicárdicos durante angiografia diagnóstica em vários pacientes com STT e, anedoticamente, alguns pacientes com STT tinham histórico de fenômeno de Raynaud, o que sugeriu que eles eram suscetíveis a vasoespasmos. Entretanto, o vasoespasmos poderia ser um epifenômeno após exposição sistêmica a altos níveis de epinefrina e norepinefrina, porque a STT pode ocorrer na ausência de defeitos de perfusão. Além disso, conceitualmente, o vasoespasmos deveria ocorrer de forma simultânea nos segmentos médio e distal de todas as principais artérias coronarianas para causar STT típica. Isso também teria que ocorrer nos ramos laterais basais, mas não nos grandes vasos epicárdicos, para explicar as variantes basais e médio-ventriculares. O grau de elevação da troponina em pacientes com STT é relativamente moderado e desproporcionalmente baixo se comparado com o território do miocárdio disfuncional, sugerindo que outros mecanismos além da necrose isquêmica de miócitos estão envolvidos no vazamento de troponina. A inexistência de necrose significativa é consistente com níveis baixos de troponina e com a ausência de realce tardio com gadolínio na maioria dos casos tanto durante a fase aguda como no seguimento (19,50). Na



nossa opinião, a vasoconstrição coronária epicárdica poderia contribuir para a fisiopatologia no subgrupo de pacientes com STT (56), duplamente afetados pela isquemia vasoespástica sobreposta no miocárdio do VE exposto a alta estimulação catecolaminérgica (isto é, atordoamento isquêmico e neurogênico combinados). Entretanto, a maioria dos pacientes com STT não apresenta nenhuma evidência de espasmo epicárdico, mesmo com o uso de agentes provocativos.

Alguns investigadores relataram redução do fluxo sanguíneo microvascular e da reserva de fluxo coronariano na fase aguda da STT (52-54), e demonstrou-se que a administração de adenosina intravenosa ocasionou uma melhora transitória da perfusão miocárdica, do índice de pontuação de mobilidade da parede e da fração de ejeção do VE em alguns pacientes com STT, mas não em todos (55). Foi também demonstrado que a administração de acetilcolina, um vasoconstritor coronariano, em pacientes com STT durante a fase de convalescência reduz as respostas vasomotoras em um subgrupo de pacientes (56). Deve-se reconhecer que a adenosina (agindo através de receptores purinérgicos) também tem potentes efeitos anticatcolaminérgicos mediados por uma redução da liberação de norepinefrina a partir das sinapses neuromusculares e pela inibição da transdução de sinal através dos receptores adrenérgicos. A adenosina também tem efeito direto sobre a função dos cardiomiócitos, e, portanto, os efeitos observados podem não ser devidos puramente a um efeito microvascular (24,57-60).

Existem também evidências clínicas e experimentais contrárias à “hipótese microcirculatória”. No maior estudo sobre perfusão utilizando tomografia por emissão de pósitrons até o momento, Christensen et al. (61) relataram que a anormalidade primária na STT é hiperperfusão em segmentos basais e perfusão normal em segmentos apicais acinéticos. Utilizando ecocardiografia com contraste no modelo experimental de STT em ratos (com um tempo de resolução de 5 min até o desenvolvimento de acinesia apical induzida por isoprenalina), Redfors et al. (29) demonstraram que a disfunção contrátil não foi precedida de qualquer alteração na perfusão miocárdica.

Outra hipótese proposta envolve o hormônio endotelina-1. Pacientes com STT apresentam redução do microRNA 125a-5p e aumento dos níveis plasmáticos de sua endotelina-1 alvo, que é um potente vasoconstritor das arteríolas (57). Biópsias endomiocárdicas de pacientes com STT demonstraram apoptose de células endoteliais microvasculares (58). Em alguns pacientes, um teste pressórico ao frio (*cold pressor test*) realizado de 1 a 3 anos após o episódio agudo resulta em uma elevação das catecolaminas e alterações transitórias do movimento da parede dos segmentos apical e médio do VE (59).

Existem evidências crescentes tanto de edema agudo quanto de inflamação crônica persistente nos segmentos do VE afetados pela STT (consulte a seção sobre Inflamação na STT). O edema miocárdico e a inflamação também poderiam envolver a microvasculatura coronariana e levar a disfunção microvascular adquirida. Esses resultados foram observados nos estudos de provocação intracoronariana e estudos farmacológicos com vasodilatadores.

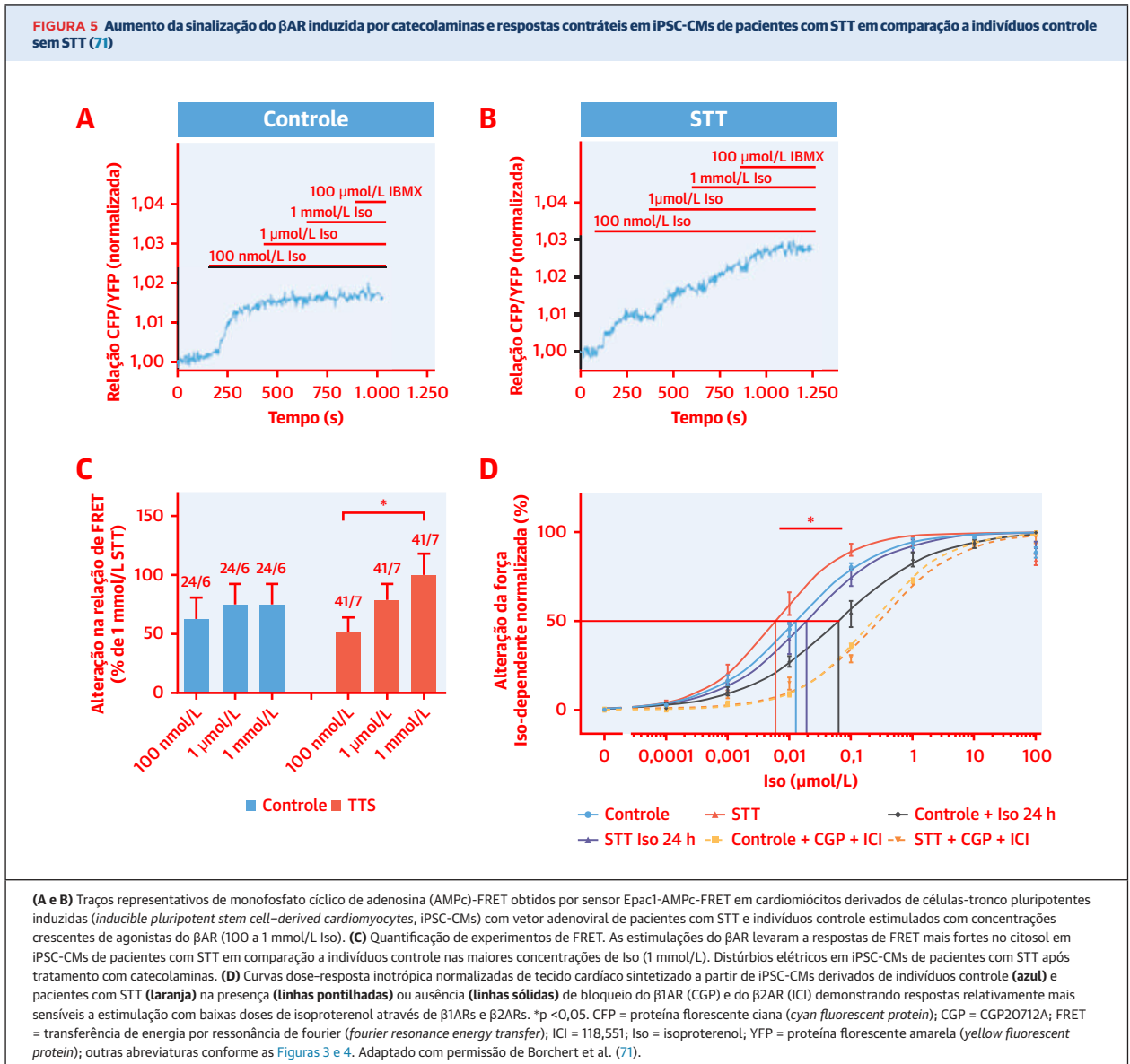
Em resumo, disfunções micro e macrovasculares com reatividade vasomotora anormal são achados comuns em pacientes com STT, mas não está claro se esses achados são a causa específica ou um resultado do episódio agudo de STT. A disfunção microcirculatória, quando presente na fase aguda da STT, é transitória, e sua recuperação se correlaciona com a melhora da função miocárdica. Isso sugere que alterações na microcirculação coronariana (com as manifestações descritas anteriormente) são provavelmente parte integrante da progressão da STT.

EFEITOS DIRETOS DOS ALTOS NÍVEIS DE CATECOLAMINAS NA FUNÇÃO DOS CARDIOMIÓCITOS

Devido às evidências de níveis séricos suprafisiológicos de catecolaminas circulantes em pacientes com STT (19), diversos estudos farmacológicos em modelos pré-clínicos sugeriram que as vias dos receptores adrenérgicos miocárdicos são importantes na fisiopatologia da STT em resposta aos níveis suprafisiológicos de catecolaminas.

Evidências clínicas e pré-clínicas demonstram que a disfunção transitória do VE na STT pode ser decorrente dos efeitos diretos das catecolaminas no miocárdio ventricular, os quais são conhecidos como atordoamento neurogênico ou catecolaminérgico. As catecolaminas podem induzir disfunção cardiomiocítica, arritmias e lesão celular irreversível por meio da sobrecarga de cálcio, produção de espécies reativas oxidativas e disfunção mitocondrial após ativação intensa dos β ARs acoplados à via do mensageiro secundário proteína G estimulatória (G_s)-adenilil ciclase-monofosfato cíclico de adenosina (AMPC)-proteína quinase A.

No VE saudável de todas as espécies de mamíferos estudadas, a densidade do β 1AR e do β 2AR é mais alta no ápice. Ao mesmo tempo, a inervação simpática é maior no miocárdio basal do VE e menor no miocárdio apical (60,62-64), o que sugere que o miocárdio apical possa ser mais sensível aos altos níveis de catecolaminas liberadas pelas glândulas adrenais (predominantemente epinefrina). Embora a densidade do receptor seja desconhecida em corações humanos, o gradiente apicobasal da densidade do nervo simpático é igual ao



de outros mamíferos, com menor densidade terminal no nervo simpático no miocárdio apical do VE e maior densidade terminal do nervo simpático no miocárdio basal do VE (60). Agora se reconhece que, embora a epinefrina tenha um efeito inotrópico positivo em níveis baixos e moderados através das vias clássicas β 1AR- G_s e β 2AR- G_s , paradoxalmente, em altos níveis a epinefrina exerce um efeito inotrópico negativo (26). Esse efeito inotrópico negativo é decorrente de uma troca molecular do β 2AR da via inotrópica positiva G_s para a via inotrópica negativa G_i . Trata-se de um fenômeno específico da epinefrina, conhecido como tráfego de estímulos (*stimulus trafficking*) (Figura 4) (68,69). Embora isso possa reproduzir o fenótipo da STT, outros demonstraram que o β 2AR isolado não necessariamente

causa uma disfunção semelhante à STT, pelo menos em contextos experimentais (12,35). Isso sugere que a ativação intensa do β 1AR- G_s , mais prevalente, possa ser a etapa inicial, e a fosforilação do β 2AR e o tráfego de estímulos para G_i , resultantes acarretam então a resposta inotrópica negativa, com subsequente ativação do β 2AR mediada pela epinefrina. Um inibidor da fosfodiesterase (PDE) (por exemplo, milrinona), ao aumentar os níveis de AMPc e a ativação da proteína quinase A, também poderia reproduzir o mesmo fenômeno (35).

Uma observação clínica demonstrou que um tipo regional diferente de acinesia foi relatado em 20% dos casos de STT recorrente (70). Embora isso, aparentemente, esteja em conflito com o aumento da distribuição apical do β 1AR e do β 2AR e com a hipótese da troca de G_s

para G_i , a expressão do β AR foi regulada negativamente após a estimulação simpática. Isso pode levar uma distribuição regional diferente do β 1AR após um episódio de STT e, portanto, alterar a variante anatômica da STT em alguns pacientes durante um episódio posterior.

Vários estudos relataram aumento da densidade do β AR em cardiomiócitos apicais comparados aos cardiomiócitos basais ventriculares do mesmo coração. Esse fato corroborou as observações sobre as muitas diferenças na responsividade apical e basal a catecolaminas, com células apicais demonstrando aumento da sensibilidade e das respostas inotrópicas a níveis fisiológicos normais de catecolaminas (26). Recentemente, mais estudos demonstraram diferenças ultraestruturais entre cardiomiócitos ventriculares apicais e basais isolados dos mesmos corações de roedores, o que pode explicar as diferenças apicobasais (67). Os cardiomiócitos basais ventriculares têm uma densidade quase 10 vezes maior dos cavéolos na membrana sarcolemal em comparação aos cardiomiócitos apicais ventriculares do mesmo coração (67) (Figura 4). Sabe-se que os β 2ARs são sequestrados nos cavéolos. Isso restringe o acesso aos ligantes das catecolaminas no espaço extracelular e desacopla os β 2ARs das vias do mensageiro secundário da proteína-G, de forma que a ativação do ligante não resulta na produção de AMPc. O rompimento farmacológico dos cavéolos em estudos celulares levou os cardiomiócitos basais ventriculares a apresentarem um fenótipo mais apical, com o aumento da sensibilidade das catecolaminas (67). Além disso, estudos com modelos *in silico* demonstraram que o aumento da densidade do β AR no miocárdio apical do VE, em comparação ao seu miocárdio basal, resultou no balonamento apical com ativação intensa (66) (Figura 4).

O papel central dos β ARs foi recentemente destacado em estudos com cardiomiócitos derivados de células-tronco pluripotentes induzidas (*inducible pluripotent stem cell-derived cardiomyocytes*, iPSC-CMs) e tecido cardíaco projetado a partir de amostras de pacientes com STT, em comparação a iPSC-CMs de indivíduos controle do sexo feminino sem STT (Figura 5) (71). Foi identificado um aumento da resposta β 1AR-AMPc, assim como maior sensibilidade a quiescência elétrica induzida por catecolaminas em altas doses (Figura 5) (71). Essas respostas sugerem maior sensibilidade a catecolaminas nos cardiomiócitos ventriculares de pacientes com STT em comparação a indivíduos controle pareados por sexo. O mesmo estudo também projetou tecido cardíaco a partir de iPSC-CMs derivados de pacientes com STT e demonstrou redução da função contrátil basal e aumento da resposta a catecolaminas. Os investigadores também relataram anormalidades no metabolismo lipídico e identificaram potenciais diferenças nos transportadores lipídicos dos cardiomiócitos

entre pacientes com STT e indivíduos controle (71). Essas informações baseadas em modelos de STT com iPSC-CM são interessantes, sendo necessários mais estudos com células de mulheres pareadas por idade que foram expostas a estressores semelhantes, mas foram resistentes ao desenvolvimento da STT (72).

O β 2AR é ligado através da ativação do G_i para a estimulação do óxido nítrico (ON) sintase endotelial, aumentando, assim, a produção de ON. O ON pode reagir com o peróxido de hidrogênio gerado durante a ativação intensa do β 1AR, o que gera peroxinitrito, um radical livre tóxico. É possível que o estresse nitrosativo mediado pelo peroxinitrito contribua para a redução da contratilidade e para a inflamação na STT. Relatou-se que pacientes com STT apresentam aumento dos marcadores de sinalização do ON (73) e do estresse nitrosativo (25). A liberação de peroxinitrito resulta na ativação da poli(adenosina difosfato-ribose)-transferase-1, o que pode levar a um comprometimento da produção, do transporte e da utilização de metabólitos fosforilados de alta energia (fosfocreatina [PCr] e adenosina trifosfato [ATP]). Foi relatada redução drástica da relação PCr/ATP em pacientes com STT (74), embora ainda não se saiba se as alterações no metabolismo energético do miocárdio sejam uma causa ou uma consequência adaptativa ou mal adaptativa da STT.

Foram relatadas diversas alterações nos genes que regulam o metabolismo intracelular do cálcio em biópsias cardíacas de pacientes com STT durante a fase aguda. A expressão do gene cálcio adenosina trifosfatase do retículo sarcoplasmático 2a (*sarcoplasmic reticulum [SR] Ca²⁺-adenosine-triphosphatase 2a*) encontra-se regulada negativamente, enquanto a expressão da sarcoplipina encontra-se regulada positivamente, e foi observada a desfosforilação do fosfolambano nas biópsias endomiocárdicas de pacientes com STT durante a fase aguda (75). Todas essas alterações moleculares acumuladas resultam na redução da atividade do SERCA2a, o que acarreta diminuição da recaptção de cálcio e dos estoques de cálcio no retículo sarcoplasmático, decorrente do aumento da relação fosfolambano/SERCA2a, e contribui para disfunções sistólicas e diastólicas nos segmentos afetados. Em roedores saudáveis, a administração de isoproterenol, um agonista seletivo do β 1AR e β 2AR, causa fibrose miocárdica de forma seletiva nos segmentos apicais (76), associada a disfunção contrátil e distúrbios no metabolismo miocárdico (77). Essas características foram relatadas em segmentos apicais durante a fase aguda em pacientes com STT através de tomografia por emissão de pósitrons usando fluoro-desoxiglicose (61). No nível celular, tanto em modelos animais de STT após injeção de isoproterenol como em biópsias endomiocárdicas de pacientes com STT, há acúmulo intracelular significativo de gotículas lipídicas

nos cardiomiócitos do miocárdio apical durante a fase aguda, mas não após a recuperação (24,64). Isso é consistente com uma interrupção do metabolismo mitocondrial em segmentos apicais hipocinéticos ou acinéticos, redução do consumo de ácidos graxos livres e acúmulo de gotículas lipídicas no citoplasma.

Biópsias endomiocárdicas de pacientes com STT também revelaram necrose em banda de contração, o que também foi observado em biópsias endomiocárdicas de pacientes com feocromocitoma ou hemorragia subaracnóidea. A ativação intensa dos β ARs miocárdicos por catecolaminas durante tempestades simpáticas leva à sobrecarga citosólica de cálcio (75,78).

Vários estudos genéticos em pequenas coortes de STT não foram capazes de identificar uma anormalidade genética consistente que reflita a heterogeneidade das populações e os pequenos tamanhos amostrais (79,80). Um estudo relatou que um polimorfismo L41Q no gene receptor de quinase 5 acoplado à proteína G, que ativa o *trafficking* β_2 -G_i, era mais comum em pacientes com STT do que em uma população controle pareada (81). Entretanto, esse achado não foi confirmado em dois estudos posteriores (79,80). Outro estudo relatou maior prevalência de polimorfismos específicos na proteína antiapoptótica BAG3 em uma população com STT se comparada a indivíduos controle (82), mas, novamente, esse achado não foi reproduzido em outra população (80). São necessários estudos maiores e com poder apropriado para determinar se há uma suscetibilidade genética contribuindo para a STT.

Evidências experimentais recentes demonstraram que se pode induzir balonamento apical semelhante à STT em um modelo com ratos por meio da inibição da fosfodiesterase intracelular com milrinona. Isso aumentaria os níveis de AMPc, que é um mecanismo posterior dos receptores adrenérgicos que destaca a relevância da via β AR-Gs-adenilil ciclase-AMPc-proteína quinase A (83). É possível que a autoativação dessa via na ausência de ligação aos ligantes catecolaminas e da ativação do β AR, ao mesmo tempo em que aumenta a complexidade da fisiopatologia da STT, também pode explicar por que nem todos os pacientes que desenvolvem STT apresentam aumento dos níveis de catecolaminas circulantes ou um gatilho estressor (casos espontâneos). Isso tem implicações importantes para a escolha do tratamento no manejo de pacientes com choque cardiogênico. Em nossa opinião, deve-se evitar tanto catecolaminas inotrópicas (epinefrina, norepinefrina, dobutamina) quanto inibidores da fosfodiesterase que aumentam os níveis de AMPc (milrinona, enoximona).

Corroborando o excesso de estimulação simpática cardíaca e sistêmica, foram observados altos níveis de norepinefrina no seio coronário em pacientes com STT, o que sugere um aumento da liberação local de

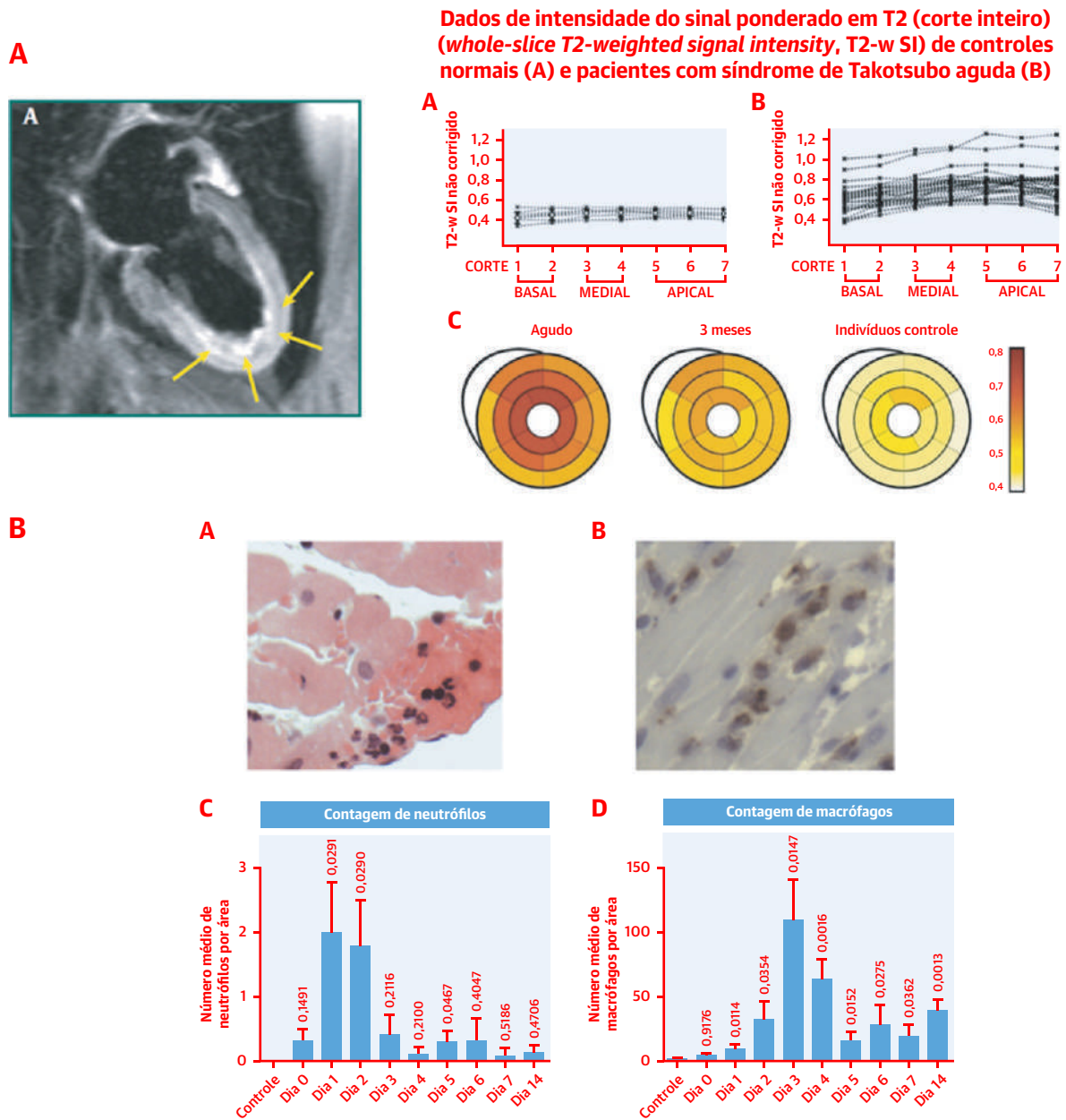
catecolaminas miocárdicas (30). Análises de variabilidade da frequência cardíaca em pacientes com STT também demonstram predomínio simpático e redução considerável da atividade parassimpática durante a fase aguda (31). Estudos microneurográficos sobre a atividade do sistema nervoso simpático periférico apresentaram resultados conflitantes. Embora alguns estudos tenham relatado aumento da atividade (32), outros, paradoxalmente, demonstram redução da atividade nervosa simpática periférica (33). Essa discrepância pode depender do momento da medição em relação ao início da STT e das diferentes populações de pacientes incluídos nos estudos em termos de idade, sexo e presença de fatores de risco cardiovascular tradicionais (por exemplo, hipertensão e tabagismo). Estudos microneurográficos demonstraram uma diminuição do controle barorreflexo espontâneo do tônus simpático em alguns pacientes com STT. Durante a fase aguda, há uma redução da função neuronal simpática do coração, mensurada através de cintilografia miocárdica com metaiodobenzilguanidina combinada com iodo-123 após a tempestade simpática (34) (Figura 2).

Alterações na função simpática miocárdica estão associadas a uma resposta inflamatória intersticial mononuclear e necrose em banda de contração (um marco da toxicidade das catecolaminas) (19). O papel central da estimulação do β AR na STT foi demonstrado em diversos modelos animais (26,36,64). O balonamento apical pode ser provocado em ratos por estresse de imobilização e atenuado pelo bloqueio do α AR e do β AR (37).

ANOMALIAS NO METABOLISMO MIOCÁRDICO NA STT

Foram relatadas anomalias no metabolismo miocárdico em segmentos apicais durante a fase aguda em pacientes com STT através de tomografia por emissão de pósitrons usando fluorodesoxiglicose (84). O uso de ácidos graxos livres regionais e o transporte extracelular de glicose apresentaram redução aguda nos segmentos apicais miocárdicos afetados, mas não nos segmentos basais, durante a fase aguda (85). No nível celular, tanto em modelos animais de STT após injeção de isoproterenol como em biópsias endomiocárdicas de pacientes com STT, há acúmulo intracelular significativo de gotículas lipídicas nos cardiomiócitos do miocárdio apical durante a fase aguda, mas não após a recuperação (24,35). Isso é consistente com uma interrupção do metabolismo mitocondrial em segmentos apicais hipocinéticos ou acinéticos, redução do consumo de ácidos graxos livres e acúmulo de gotículas lipídicas no citoplasma, e pode ser uma forma de atordoamento metabólico agudo induzido por catecolamina ou por uma combinação de catecolamina e isquemia (86).

FIGURA 6 Inflamação aguda na STT e potenciais mecanismos da miocardite catecolaminérgica



(A) Aumento do T2/STIR nos segmentos apicais afetados em RMC de casos agudos de síndrome de Takotsubo (exemplo típico no **painel esquerdo** de RMC com as **setas amarelas** indicando os segmentos apicais com aumento do T2/STIR) e que persistiram por 3 meses (de Neil et al. [86], reproduzido com permissão). (B) Infiltração aguda de neutrófilos (A) e macrófagos (B) no miocárdio ventricular em um modelo em ratos de síndrome de Takotsubo induzida pela injeção de altas doses de isoproterenol com alterações temporais no número de neutrófilos (C) e macrófagos (D) no miocárdio ao longo de 14 dias após a injeção de altas doses de isoproterenol (de Wilson et al. [87], reproduzido com permissão). Abreviaturas conforme a Figura 3.

INFLAMAÇÃO NA STT

Há um corpo crescente de evidências demonstrando a ocorrência de inflamação durante a fase aguda; ademais, se persistir na fase subaguda crônica, a inflamação pode contribuir de forma importante para

disfunção cardíaca e para sintomas cardíacos em longo prazo (Figura 6). Estudos com ressonância magnética cardíaca relataram a presença de um aumento do sinal T2/STIR, o que provavelmente refletia a existência de edema agudo do miocárdio, mas apenas nos segmentos afetados, em pacientes com STT durante a fase aguda e

quando se está investigando a variante anatômica específica (84,85). Neil et al. (86) relataram pela primeira vez a presença de edema persistente nos segmentos afetados 3 a 4 meses após o episódio agudo, e, recentemente, Scally et al. (74) demonstraram anormalidades, incluindo inflamação de baixo grau, ≥ 12 meses após o episódio agudo de STT em alguns pacientes.

Os mesmos investigadores também estudaram o impacto de altas doses de catecolaminas sobre a inflamação miocárdica em um modelo pré-clínico em ratos. Eles relataram que houve infiltração de neutrófilos nas primeiras 72 h, seguida por macrófagos do tipo 1 durante 3 a 5 dias, associada com inflamação, seguida da resolução e da recuperação da disfunção contrátil (87). Também foi observado aumento dos macrófagos em amostras cardíacas *post mortem* de pacientes com STT (87) e em outros estudos que demonstram aumento do estresse oxidativo (25).

Existem exemplos de casos de STT desencadeados pela vacinação contra influenza e também por inibidores de *checkpoint* para o tratamento de câncer (que ativam os linfócitos T), o que sugere ser possível que a STT seja desencadeada por ativação e inflamação imunológicas. São necessárias mais pesquisas para entender os mecanismos imunológicos específicos que causam inflamação durante a fase aguda da STT, o que determina o desligamento eficaz da resposta imune, em comparação a pacientes com inflamação miocárdica crônica, e se direcionar a resposta inflamatória de forma terapêutica pode ser uma opção de tratamento.

ALTERAÇÕES ELETROFISIOLÓGICAS PRÓ-ARRITMIA NA STT

Estudos recentes ajudaram a elucidar as implicações prognósticas das arritmias supraventriculares e ventriculares na STT ao enfatizarem o risco considerável de complicações graves e os altos índices de mortalidade em curto e longo prazo (88-90). Propôs-se que vários mecanismos envolvendo modificação do substrato eletrofisiológico, reentrada, atividade desencadeada e automatismo anormal contribuem para a instabilidade elétrica na STT.

ARRITMIAS ATRIAIS. Alongamento atrial agudo e inflamação poderiam ocorrer seja como consequência indireta do aumento da pressão de enchimento do VE ou como consequência direta dos altos níveis de catecolaminas no miocárdio atrial. A função de esvaziamento do átrio esquerdo esteve correlacionada com a fração de ejeção do VE e apresentou recuperação no seguimento (91). Acredita-se que a inflamação contribua para o início e a perpetuação de arritmias atriais consistentes com a descrição de altos níveis circulantes de

marcadores inflamatórios e infiltração miocárdica por células inflamatórias em pacientes com STT. Um estudo recente associou marcadores de inflamação sistêmica com arritmias atriais e prognóstico em pacientes com STT (88).

ARRITMIAS VENTRICULARES. Numerosas investigações demonstraram anteriormente que a infusão de baixas doses de catecolaminas ou estresse mental estiveram associados ao encurtamento do QT (92). Em contrapartida, pacientes com STT frequentemente apresentam prolongamento do QT durante a fase aguda, com padrão de síndrome do QT longo adquirida e inversão da onda T (sinal de Wellens), o qual também foi relatado em pacientes com feocromocitoma (93,94). Na STT, o prolongamento do QT e a máxima profundidade da onda T foram evidenciados 3 a 4 dias após o início da STT e retornaram aos valores basais após 3 meses (93). Liberação de epinefrina, inflamação, edema miocárdico, isquemia, estresse oxidativo e baixos de estrogênio foram propostos como mecanismos importantes envolvidos no prolongamento do QT e na inversão da onda T na STT. Por analogia com a síndrome do QT longo congênita, é provável que a redução da taxa de repolarização e o prolongamento da duração do potencial de ação (*action potential duration*, APD) envolvam a regulação positiva das correntes de entrada, incluindo I_{Ca} e I_{Na} , e a regulação negativa das correntes de saída, tais como I_{to} ou canais de potássio. No cenário de prolongamento da APD e do QT, os batimentos desencadeados podem causar *torsades de pointes* ou arritmias ventriculares polimórficas. Utilizando iPSC-CMs humanos, um estudo experimental recente descreveu o mecanismo eletrofisiológico por meio do qual as catecolaminas poderiam induzir o prolongamento da APD e do QT (95). Nesse modelo, a isoprenalina em concentração tóxica aumentou a produção de espécies oxidativas reativas e prolongou a APD, devido ao aumento da I_{Na} tardia à diminuição da I_{to} . O estradiol β reduziu a expressão dos β ARs, incluindo o β 2AR, diminuiu a produção de espécies oxidativas reativas induzida pela superestimulação do adrenoceptor e preveniu os efeitos do isoproterenol sobre as características eletrofisiológicas dos iPSC-CMs humanos. Esses achados sugeriram que a redução dos níveis de estrogênio podem ocasionar uma maior expressão dos β ARs e corroboram a maior suscetibilidade à STT em mulheres pós-menopáusicas (95).

Estudos experimentais demonstraram que várias citocinas pró-inflamatórias, tais como fator de necrose tumoral- α e interleucina-6, induzem o prolongamento da APD e do QT ao diminuírem a corrente transitória de saída I_{to} ou ao aumentarem a corrente de cálcio do tipo L (96,97). O edema miocárdico também pode contribuir para o prolongamento do QT e para a dispersão da onda

T. Foi relatado edema miocárdico transmural com gradiente apicobasal na fase aguda utilizando ressonância magnética cardíaca (93). Foram demonstradas correlações entre edema miocárdico e índices eletrocardiográficos de repolarização. Além disso, evidenciou-se que o desenvolvimento e a resolução das anormalidades de repolarização ventricular e do edema miocárdico do VE ocorreram em paralelo, o que sugere associação causal (93). Aumento do automatismo, da APD, do intervalo QT e da dispersão, indução de pós-despolarização precoce e tardia e aumento da dispersão transmural da repolarização podem levar à reentrada cardíaca e ao início da arritmia ventricular. Outros relatos enfatizaram que o edema também poderia contribuir para os distúrbios de condução observados na STT, incluindo bloqueio atrioventricular completo, bloqueio sinoatrial ou falha transitória de estimulação (98). Embora o risco de arritmia ventricular seja considerado, na maioria das vezes, transitório, a persistência de distúrbios de condução, juntamente com a alta taxa de estimulação ventricular em pacientes com STT que necessitam da implantação de um marcapasso, aponta para o fato de que as fibras de condução são particularmente sensíveis a edema, inflamação, isquemia ou aumento das catecolaminas (89).

STT COMO UMA RESPOSTA CARDÍACA PROTETORA AO ESTRESSE

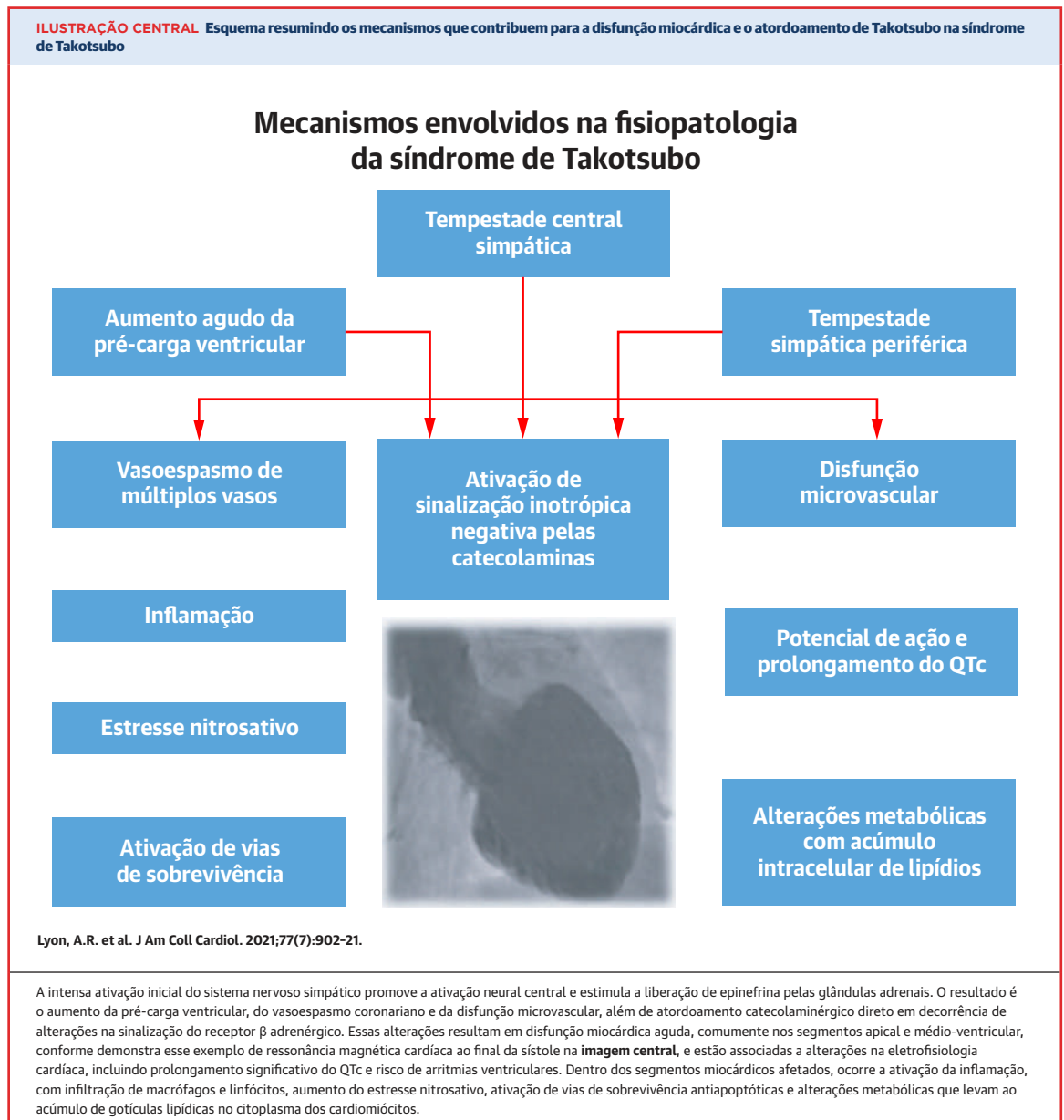
As graves anormalidades do movimento da parede observadas na STT são transitórias, o que sugere que mecanismos protetores possam operar para preservar a integridade do miocárdio. São conhecidos pelo menos dois mecanismos que podem suscitar a proteção do miocárdio. O primeiro é representado pelos mecanismos protetores relacionados ao β AR. Conforme discutido anteriormente, níveis suprafisiológicos de epinefrina fazem com que o β 2AR passe a se acoplar ao G_i e não ao G_s , causando, portanto, uma resposta inotrópica negativa, mas ativando também vias protetoras antiapoptóticas (26,62). Uma importante via de sobrevivência celular ativada pela via β 2AR- G_i é a via de sobrevivência fosfoinositídeo 3-quinase/proteína quinase B, ativada durante a fase aguda da STT em biópsias endomiocárdicas de pacientes (Figura 5) (23). A proteína quinase B é crucial para o crescimento cardíaco pós-natal e para a angiogênese coronariana. Além disso, os alvos posteriores da proteína quinase B, especialmente os alvos mecânicos da rapamicina e glicogênio sintase quinase 3, são reguladores comprovados do metabolismo, da proliferação e da sobrevivência celular. A sobrevivência celular é atingida através de vários mecanismos: 1) inibição direta da apoptose; 2) inibição de fatores transcricionais pró-apoptóticos; 3) estimulação dos fatores

transcricionais anti-apoptóticos; e 4) estimulação do metabolismo celular pela inibição do glicogênio sintase quinase 3. A demonstração de que a regulação negativa da função miocárdica é um mecanismo protetor causado por uma forte redução da perfusão foi confirmada por diversos estudos clínicos que demonstraram uma disparidade inversa entre perfusão e metabolismo, o que é normalmente observado durante o atordoamento miocárdico (53).

STT COMO UMA SÍNDROME CARDIOCIRCULATÓRIA

Para além dos efeitos diretos do estresse sobre o miocárdio e a vasculatura coronariana, também deve-se considerar os efeitos sistêmicos dos altos níveis de catecolaminas, especialmente sobre a vasculatura periférica. A administração de diferentes catecolaminas causa as diversas variantes ventriculares da STT, com um mecanismo dependente do pós-carga contribuindo para o desenvolvimento da STT (12). Com base nessas observações experimentais, Redfors et al. (28) propuseram que a STT pode ser a única forma de atordoamento miocárdico (atordoamento de Takotsubo). Na STT, a base para esse atordoamento pode ser uma demanda excessiva de oxigênio causada pela ativação excessiva do β 1AR e do β 2AR mediada pelas catecolaminas, em vez da falta de suprimento de oxigênio que ocorre durante um atordoamento isquêmico. Visto que o suprimento de oxigênio permanece adequado para a manutenção das funções celulares basais, a grave regulação negativa autoiniciada das atividades contráteis corrige de forma eficaz a discrepância entre suprimento e demanda na STT. Esse modelo demonstrou que fortes estímulos vasodilatadores e inotrópicos se sobrepõem aos arcos reflexos autônomos. Portanto, o aumento da contratilidade e a redução do pós-carga acarretam um aumento da fração de ejeção, com a quase obliteração do lúmen do VE na sístole durante os primeiros segundos após o aumento das catecolaminas (fase imediata). A acinesia apical se desenvolve nos minutos posteriores. Nesse modelo pré-clínico, o balonamento apical pode se transformar em balonamento basal simplesmente pela manipulação da resistência vascular periférica (12). O balonamento apical pode se desenvolver em casos de pós-carga, enquanto o balonamento basal se desenvolve em casos de alta pós-carga.

ATORDOAMENTO DE TAKOTSUBO - ATORDOAMENTO CATECOLAMINÉRGICO OU UMA COMBINAÇÃO DE ATORDOAMENTO CATECOLAMINÉRGICO E ISQUÊMICO - UMA ENTIDADE FISIOPATOLÓGICA SEPARADA. Em resumo, evidências crescentes de estudos experimentais e clínicos demonstram que a



ativação intensa do β AR, talvez inicialmente dominada pelo β 1AR, ativa a G_s , o que ocasiona um aumento do estresse oxidativo e hipercontratilidade transitória durante os segundos iniciais. Então, ocorre a ativação da via cardioprotetora β 2AR- G_i , especialmente quando há altos níveis de epinefrina com respostas diferenciais entre os miocárdios vasculares apical e basal. A seguir, a via β 2AR- G_i ativa a via antiapoptótica e cardioprotetora fosfoinositídeo 3-quinase/proteína quinase B, o que limita a necrose dos miócitos e permite a recuperação do miocárdio.

Uma hipótese integrada para explicar todas as observações poderia se concentrar na isquemia

miocárdica simultânea e sobreposta que ocorre de forma secundária ao vasoespasm epicárdico e/ou disfunção microvascular. Isso pode resultar em vasoconstricção dependente do α AR e mediada por epinefrina e norepinefrina, aumento da geração de espécies reativas, comprometimento da função mitocondrial, com acúmulo de gotículas lipídicas, e maior produção de ON pela intensa ativação do β 2AR- G_i , o que leva à geração de peroxinitrito. Todos esses fatores acarretam disfunção contrátil e inflamação. A interação entre o ventrículo e a pós-carga vascular (acoplamento ventriculoarterial) e a indução da obstrução do trato de efluxo do VE podem influenciar os gradientes de pressão intracavitária do

VE e sua dinâmica e, juntamente com a distribuição das terminações nervosas simpáticas, dos β 1ARs e dos β 2ARs, determinará qual variante se desenvolverá (apical, mediana ou basal). Ainda é preciso determinar a função do endocárdio, que será exposto a uma elevada tensão de cisalhamento transitória e ao suprimento de ON endocárdico para o miocárdio adjacente nos segmentos afetados (99).

Esse modelo pode ser considerado um atordoamento catecolaminérgico isolado ou uma combinação de atordoamento catecolaminérgico e isquêmico e poderia ser considerado como atordoamento de Takotsubo. Cogitamos a hipótese de que casos com atordoamento catecolaminérgico isolado geralmente terão uma recuperação completa, com inflamação residual mínima e poucas complicações. Em contrapartida, os casos em que houve uma combinação de atordoamento catecolaminérgico e isquêmico apresentam um grau mais elevado de inflamação aguda, maior lesão miocárdica e maior risco de complicações agudas. Os sobreviventes terão maior probabilidade de desenvolver problemas cardíacos em longo prazo, devido à inflamação persistente (Ilustração Central).

IMPLICAÇÕES PARA O MANEJO CLÍNICO

Não existem ensaios clínicos randomizados que corroborem recomendações específicas de tratamento para a síndrome de Takotsubo. Todos os documentos publicados a respeito das recomendações de tratamento são baseados na opinião de especialistas e precisam ser validados em estudos randomizados (1,10). Visto que a característica central da STT é a rápida recuperação da função cardíaca normal na maioria dos casos, a mais importante doutrina que deve guiar a tomada de decisão é o princípio ético fundamental da medicina: *primum non nocere* (em primeiro lugar, não causar danos). O principal objetivo do tratamento intra-hospitalar deve ser oferecer cuidados de apoio para manter a vida e minimizar complicações durante a recuperação. Em casos leves, pode não ser necessário nenhum tratamento ou pode ser necessária apenas uma terapia médica de curta duração. Em casos graves complicados por insuficiência circulatória progressiva e choque cardiogênico, deve-se considerar assistência mecânica precoce como uma ponte para a recuperação. Pacientes com STT que apresentam disfunção sistólica significativa no VE (fração de ejeção do VE <40%) devem ser tratados com inibidores de enzima de conversão da angiotensina e betabloqueadores licenciados para casos de insuficiência cardíaca. Recomendamos carvedilol como o betabloqueador de preferência, exceto na presença de obstrução do trato de efluxo

do VE clinicamente significativa. Se houver obstrução do trato de efluxo do VE, é preferível utilizar bloqueadores beta-1 seletivos (por exemplo, bisoprolol). Tanto os inibidores de enzima de conversão da angiotensina como os betabloqueadores podem ser interrompidos uma vez recuperada a função do VE, desde que não haja outras indicações (por exemplo, taquiarritmias, hipertensão).

CONCLUSÕES

A STT é uma condição clínica complexa desencadeada por estressores emocionais ou físicos. O reconhecimento dessa síndrome de insuficiência cardíaca aguda tem progressivamente aumentado nos últimos anos, com a compreensão de que não se trata de uma condição benigna, devido à taxa de mortalidade durante a fase aguda, à mortalidade em longo prazo, às anormalidades cardiovasculares persistentes e ao risco de recorrência. Cada uma das hipóteses fisiopatológicas debatidas traz uma importante contribuição, mas, isoladamente, nenhuma explica todos os mecanismos que levam ao atordoamento na STT. Existem muitos aspectos da STT que ainda não foram totalmente compreendidos. Mais esforços de pesquisa são necessários para corroborar, refutar, refinar e/ou unificar essas hipóteses. São necessários ensaios clínicos para avaliar novas estratégias de tratamento durante a fase aguda, para analisar tratamentos para reduzir o risco de problemas cardiovasculares residuais nos sobreviventes da STT e para prevenir a recorrência em casos de alto risco. Pesquisas futuras devem enfatizar os mecanismos miocárdicos específicos subjacentes às anormalidades na sinalização do β AR e as vias posteriores, a inflamação, o metabolismo, os fatores de risco genéticos e epigenéticos e a disfunção microvascular, a fim de identificar quais devem ser os alvos do tratamento. Ainda é preciso explorar as diferenças entre os sexos em todos esses mecanismos. Espera-se que, no futuro, seja desenvolvida uma nova base de evidências clínicas para orientar a tomada de decisão e melhorar a qualidade de vida e os desfechos dos pacientes com STT.

APOIO FINANCEIRO E DECLARAÇÕES DOS AUTORES

Os autores informaram não ter relações relevantes para os conteúdos deste artigo a serem declaradas.

CORRESPONDÊNCIA: Dr. Alexander R. Lyon, Department of Cardiology, Royal Brompton Hospital, London SW3 6NP, United Kingdom. E-mail: a.lyon@ic.ac.uk. Twitter: [@RBAndH](https://twitter.com/RBAndH), [@ElmirOmerovic2](https://twitter.com/ElmirOmerovic2).

REFERÊNCIAS

1. Lyon AR, Bossone E, Schneider B, 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;18:8-27.
2. Ghadri JR, Wittstein IS, Prasad A, et al. International expert consensus document on Takotsubo syndrome (Part I): clinical characteristics, diagnostic criteria, and pathophysiology. *Eur Heart J* 2018;39:2032-46.
3. Ghadri JR, Sarcon A, Diekmann J, et al. Happy heart syndrome: role of positive emotional stress in takotsubo syndrome. *Eur Heart J* 2016;37:2823-9.
4. Kato K, Lyon AR, Ghadri JR, Templin C. Takotsubo syndrome: aetiology, presentation and treatment. *Heart* 2017;103:1461-9.
5. Medina de Chazal H, Del Buono MG, Keyser-Marcus L, et al. Stress cardiomyopathy diagnosis and treatment: JACC state-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol* 2018;72:1955-71.
6. Gili S, Cammann VL, Schlossbauer SA, et al. Cardiac arrest in takotsubo syndrome: results from the InterTAK Registry. *Eur Heart J* 2019;40:2142-51.
7. Di Vece D, Citro R, Cammann VL, et al. Outcomes associated with cardiogenic shock in Takotsubo syndrome. *Circulation* 2019;139:413-5.
8. Ghadri JR, Kato K, Cammann VL, et al. Long-term prognosis of patients with Takotsubo syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2018;72:874-82.
9. Redfors B, Vedad R, Angerås O, et al. Mortality in takotsubo syndrome is similar to mortality in myocardial infarction – a report from the SWEDEHEART registry. *Int J Cardiol* 2015;185:282-9.
10. Ghadri JR, Wittstein IS, Prasad A, et al. International expert consensus document on Takotsubo syndrome (Part II): diagnostic workup, outcome, and management. *Eur Heart J* 2018;39:2047-62.
11. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). *Eur Heart J* 2019;40:237-69.
12. 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;174:330-6.
13. Akashi YJ, Nef HM, Lyon AR. Epidemiology and pathophysiology of Takotsubo syndrome. *Nat Rev Cardiol* 2015;12:387-97.
14. Pellliccia F, Kaski JC, Crea F, Camici PG. Pathophysiology of Takotsubo syndrome. *Circulation* 2017;135:2426-41.
15. Tranter MH, Wright PT, Sikkil MB, Lyon AR. Takotsubo cardiomyopathy: the pathophysiology. *Heart Fail Clin* 2013;9:187-96. viii-ix.
16. Yoshikawa T. Takotsubo cardiomyopathy, a new concept of cardiomyopathy: clinical features and pathophysiology. *Int J Cardiol* 2015;182:297-303.
17. Cimarelli S, Imperiale A, Ben-Sellem D, et al. Nuclear medicine imaging of takotsubo cardiomyopathy: typical form and midventricular ballooning syndrome. *J Nucl Cardiol* 2008;15:137-41.
18. Nef HM, Mollmann H, Kostin S, et al. Tako-Tsubo cardiomyopathy: intraindividual structural analysis in the acute phase and after functional recovery. *Eur Heart J* 2007;28:2456-64.
19. Wittstein IS, Thiemann DR, Lima JA, et al. Neurohumoral features of myocardial stunning due to sudden emotional stress. *N Engl J Med* 2005;352:539-48.
20. Gagnon N, Mansour S, Bitton Y, Bourdeau I. Takotsubo-like cardiomyopathy in a large cohort of patients with pheochromocytoma and paraganglioma. *Endocr Pract* 2017;23:1178-92.
21. Wittstein IS. Stress cardiomyopathy: a syndrome of catecholamine-mediated myocardial stunning? *Cell Mol Neurobiol* 2012;32:847-57.
22. Bybee KA, Kara T, Prasad A, et al. Systematic review: transient left ventricular apical ballooning: a syndrome that mimics ST-segment elevation myocardial infarction. *Ann Intern Med* 2004;141:858-65.
23. Nef HM, Mollmann H, Hilpert P, et al. Activated cell survival cascade protects cardiomyocytes from cell death in Tako-Tsubo cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail* 2009;11:758-64.
24. Shao Y, Redfors B, Stahlman M, et al. A mouse model reveals an important role for catecholamine-induced lipotoxicity in the pathogenesis of stress-induced cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail* 2013;15:9-22.
25. Surikow SY, Raman B, Licari J, Singh K, Nguyen TH, Horowitz JD. Evidence of nitrosative stress within hearts of patients dying of Takotsubo cardiomyopathy. *Int J Cardiol* 2015;189:112-4.
26. Paur H, Wright PT, Sikkil MB, et al. High levels of circulating epinephrine trigger apical cardiodepression in a beta2-adrenergic receptor/Gi-dependent manner: a new model of Takotsubo cardiomyopathy. *Circulation* 2012;126:697-706.
27. Izumi Y, Okatani H, Shiota M, et al. Effects of metoprolol on epinephrine-induced takotsubo-like left ventricular dysfunction in non-human primates. *Hypertens Res* 2009;32:339-46.
28. Redfors B, Shao Y, Ali A, Sun B, Omerovic E. Rat models reveal differences in cardiocirculatory profile between Takotsubo syndrome and acute myocardial infarction. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)* 2015;16:632-8.
29. Redfors B, Shao Y, Wikstrom J, et al. Contrast echocardiography reveals apparently normal coronary perfusion in a rat model of stress-induced (Takotsubo) cardiomyopathy. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2014;15:152-7.
30. Kume T, Kawamoto T, Okura H, et al. Local release of catecholamines from the hearts of patients with tako-tsubo-like left ventricular dysfunction. *Circ J* 2008;72:106-8.
31. Ortak J, Khattab K, Barantke M, et al. Evolution of cardiac autonomic nervous activity indices in patients presenting with transient left ventricular apical ballooning. *PACE* 2009;32:S21-5.
32. Vaccaro A, Despas F, Delmas C, et al. Direct evidences for sympathetic hyperactivity and baroreflex impairment in Tako Tsubo cardiomyopathy. *PLoS One* 2014;9:e93278.
33. Schultz T, Shao Y, Redfors B, et al. Stress-induced cardiomyopathy in Sweden: evidence for different, ethnic predisposition and altered cardiocirculatory status. *Cardiology* 2012;122:180-6.
34. Burgdorf C, von Hof K, Schunkert H, Kurowski V. Regional alterations in myocardial sympathetic innervation in patients with transient left-ventricular apical ballooning (Tako-Tsubo cardiomyopathy). *J Nucl Cardiol* 2008;15:65-72.
35. Ali A, Redfors B, Lundgren J, et al. Effects of pretreatment with cardiostimulants and betablockers on isoprenaline-induced takotsubo-like cardiac dysfunction in rats. *Int J Cardiol* 2019;281:99-104.
36. Sachdeva J, Dai W, Kloner RA. Functional and histological assessment of an experimental model of Takotsubo's cardiomyopathy. *J Am Heart Assoc* 2014;3:e000921.
37. 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 N Y Acad Sci* 2008;479-85.
38. Machuki JO, Zhang HY, Harding SE, Sun H. Molecular pathways of oestrogen receptors and adrenergic receptors in cardiac cells: recognition of their similarities, interactions and therapeutic value. *Acta Physiol (Oxf)* 2018;222:e12978.
39. Gautam S, Shankar N, Tandon OP, Goel N. Comparison of cardiac autonomic functions among postmenopausal women with and without hormone replacement therapy, and premenopausal women. *Indian J Physiol Pharmacol* 2011;55:297-303.
40. Kelly MM, Tyrka AR, Price LH, Carpenter LL. Sex differences in the use of coping strategies: predictors of anxiety and depressive symptoms. *Depress Anxiety* 2008;25:839-46.
41. Suzuki H, Matsumoto Y, Kaneta T, et al. Evidence for brain activation in patients with takotsubo cardiomyopathy. *Circ J* 2013;78:256-8.
42. Hiestand T, Hanggi J, Klein C, et al. Takotsubo syndrome associated with structural brain alterations of the limbic system. *J Am Coll Cardiol* 2018;71:809-11.
43. Templin C, Hanggi J, Klein C, et al. Altered limbic and autonomic processing supports brain-heart axis in Takotsubo syndrome. *Eur Heart J* 2019;40:1183-7.
44. Akashi YJ, Barbaro G, Sakurai T, Nakazawa K, Miyake F. Cardiac autonomic imbalance in patients with reversible ventricular dysfunction takotsubo cardiomyopathy. *QJM* 2007;100:335-43.
45. Madias JE. Do we need MIBG in the evaluation of patients with suspected Takotsubo syndrome? Diagnostic, prognostic, and pathophysiologic connotations. *Int J Cardiol* 2016;203:783-4.
46. Sato H, Tateishi H, Uchida T. Takotsubo-type cardiomyopathy due to multivessel spasm. Clinical Aspect of Myocardial Injury: From Ischemia to Heart Failure; 1990:56-64.
47. Martin EA, Prasad A, Rihal CS, Lerman LO, Lerman A. Endothelial function and vascular response to mental stress are impaired in patients with apical ballooning syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:1840-6.
48. Abe Y, Kondo M, Matsuoka R, Araki M, Dohyama

- K, Tanio H. Assessment of clinical features in transient left ventricular apical ballooning. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:737-42.
49. Kurisu S, Inoue I, Kawagoe T, et al. Myocardial perfusion and fatty acid metabolism in patients with tako-tsubo-like left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:743-8.
50. Davies JE, Whinnett ZI, Francis DP, et al. Evidence of a dominant backward-propagating "suction" wave responsible for diastolic coronary filling in humans, attenuated in left ventricular hypertrophy. *Circulation* 2006;113:1768-78.
51. Yoshida T, Hibino T, Kako N, et al. A pathophysiological study of tako-tsubo cardiomyopathy with F-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *Eur Heart J* 2007;28:2598-604.
52. Redfors B, Shao Y, Ali A, Omerovic E. Are ischemic stunning, conditioning, and "takotsubo" different sides to the same coin? *Int J Cardiol* 2014;172:490-1.
53. Cimarelli S, Sauer F, Morel O, Ohlmann P, Constantinesco A, Imperiale A. Transient left ventricular dysfunction syndrome: pathophysiological bases through nuclear medicine imaging. *Int J Cardiol* 2010;144:212-8.
54. Redfors B, Shao Y, Wikström J, et al. Contrast echocardiography reveals apparently normal coronary perfusion in a rat model of stress-induced (Takotsubo) cardiomyopathy. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2014;15:152-7.
55. Haghi D, Roehm S, Hamm K, et al. Takotsubo cardiomyopathy is not due to plaque rupture: an intravascular ultrasound study. *Clin Cardiol* 2010;33:307-10.
56. Fiol M, Carrillo A, Rodriguez A, Herrero J, Garcia-Niebla J. Left ventricular ballooning syndrome due to vasospasm of the middle portion of the left anterior descending coronary artery. *Cardiol J* 2012;19:314-6.
57. Jaguszewski M, Osipova J, Ghadri JR, et al. A signature of circulating microRNAs differentiates takotsubo cardiomyopathy from acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 2014;35:999-1006.
58. Uchida Y, Egami H, Uchida Y, et al. Possible participation of endothelial cell apoptosis of coronary microvessels in the genesis of Takotsubo cardiomyopathy. *Clin Cardiol* 2010;33:371-7.
59. Barletta G, Del Pace S, Boddi M, et al. Abnormal coronary reserve and left ventricular wall motion during cold pressor test in patients with previous left ventricular ballooning syndrome. *Eur Heart J* 2009;30:3007-14.
60. Kawano H, Okada R, Yano K. Histological study on the distribution of autonomic nerves in the human heart. *Heart Vessels* 2003;18:32-9.
61. Christensen TE, Bang LE, Holmvang L, et al. Cardiac Tc-99m sestamibi SPECT and F-18 FDG PET as viability markers in takotsubo cardiomyopathy. *Int J Cardiovasc Imaging* 2014;30:1407-16.
62. Lyon AR, Rees PSC, Prasad S, Poole-Wilson PA, Harding SE. Stress (Takotsubo) cardiomyopathy - a novel pathophysiological hypothesis to explain catecholamine-induced acute myocardial stunning. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2008;5:22-9.
63. Mori H, Ishikawa S, Kojima S, et al. Increased responsiveness of left-ventricular apical myocardium to adrenergic stimuli. *CV Res* 1993;27:192-8.
64. Shao Y, Redfors B, Scharin Tang M, et al. Novel rat model reveals important roles of betaadrenoreceptors in stress-induced cardiomyopathy. *Int J Cardiol* 2013;168:1943-50.
65. Heubach JF, Blaschke M, Harding SE, Ravens U, Kaumann AJ. Cardiostimulant and cardiodepressant effects through overexpressed human b2-adrenoceptors in murine heart. *Naunyn-Schmiedeberg's ArchPharmacol* 2003;367:380-90.
66. Land S, Niederer SA, Louch WE, et al. Computational modeling of Takotsubo cardiomyopathy: effect of spatially varying beta-adrenergic stimulation in the rat left ventricle. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2014;307:H1487-96.
67. Wright PT, Bhogal NK, Diakonov I, et al. Cardiomyocyte membrane structure and cAMP compartmentation produce anatomical variation in beta2AR-cAMP responsiveness in murine hearts. *Cell Rep* 2018;23:459-69.
68. Heubach JF, Ravens U, Kaumann AJ. Epinephrine activates both G(s) and G(i) pathways, but norepinephrine activates only the G(s) pathway through human beta(2)-adrenoceptors overexpressed in mouse heart. *Mol Pharmacol* 2004;65:1313-22.
69. Wang Y, De Arcangelis V, Gao X, Ramani B, Jung YS, Xiang Y. Norepinephrine- and epinephrine-induced distinct beta2-adrenoceptor signaling is dictated by GRK2 phosphorylation in cardiomyocytes. *J Biol Chem* 2008;283:1799-807.
70. El-Battrawy I, Santoro F, Stiermaier T, et al. Incidence and clinical impact of recurrent Takotsubo syndrome: results from the GEIST Registry. *J Am Heart Assoc* 2019;8:e010753.
71. Borchert T, Hubscher D, Guessoum CI, et al. Catecholamine-dependent beta-adrenergic signaling in a pluripotent stem cell model of Takotsubo cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2017;70:975-91.
72. Lyon A. Stress in a dish: exploring the mechanisms of Takotsubo syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2017;70:992-5.
73. Nguyen TH, Neil CJ, Sverdlow AL, et al. Enhanced NO signaling in patients with Takotsubo cardiomyopathy: short-term pain, long-term gain? *Cardiovasc Drugs Ther* 2013;27:541-7.
74. Scally C, Rudd A, Mezincescu A, et al. Persistent long-term structural, functional, and metabolic changes after stress-induced (Takotsubo) cardiomyopathy. *Circulation* 2018;137:1039-48.
75. Nef HM, Mollmann H, Trold C, et al. Abnormalities in intracellular Ca2b regulation contribute to the pathomechanism of Tako-Tsubo cardiomyopathy. *Eur Heart J* 2009;30:2155-64.
76. Rona G. Catecholamine cardiotoxicity. *J Mol Cell Cardiol* 1985;17:291-306.
77. 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 rate heart. *J Physiol Pharmacol* 2009;60:31-9.
78. Nef HM, Mollmann H, Hilpert P, et al. Sympathoadrenergic overstimulation in Tako-Tsubo cardiomyopathy triggered by physical and emotional stress. *Int J Cardiol* 2008;130:266-8.
79. Figtree GA, Bagnall RD, Abdulla I, et al. No association of G-protein-coupled receptor kinase 5 or beta-adrenergic receptor polymorphisms with Takotsubo cardiomyopathy in a large Australian cohort. *Eur J Heart Fail* 2013;15:730-3.
80. Mattsson E, Saliba-Gustafsson P, Ehrenborg E, Tornvall P. Lack of genetic susceptibility in takotsubo cardiomyopathy: a case-control study. *BMC Med Genet* 2018;19:39.
81. Spinelli L, Trimarco V, Di Marino S, Marino M, Iaccarino G, Trimarco B. L41Q polymorphism of the G protein coupled receptor kinase 5 is associated with left ventricular apical ballooning syndrome. *Eur J Heart Fail* 2010;12:13-6.
82. Citro R, d'Avenia M, De Marco M, et al. Polymorphisms of the antiapoptotic protein bag3 may play a role in the pathogenesis of tako-tsubo cardiomyopathy. *Int J Cardiol* 2013;168:1663-5.
83. Ali A, Redfors B, Lundgren J. Effects of pretreatment with cardio-stimulants and betablockers on isoprenaline induced takotsubo-like dysfunction in rats. *Int J Cardiol* 2019;281:99-104.
84. Eitel I, Behrendt F, Schindler K, et al. Differential diagnosis of suspected apical ballooning syndrome using contrast-enhanced magnetic resonance imaging. *Eur Heart J* 2008;29:2651-9.
85. Eitel I, von Knobelsdorff-Brenkenhoff F, Bernhardt P, et al. Clinical characteristics and cardiovascular magnetic resonance findings in stress (takotsubo) cardiomyopathy. *JAMA* 2011;306:277-86.
86. Neil C, Nguyen TH, Kucia A, et al. Slowly resolving global myocardial inflammation/oedema in Tako-Tsubo cardiomyopathy: evidence from T2-weighted cardiac MRI. *Heart* 2012;98:1278-84.
87. Wilson HM, Cheyne L, Brown PAJ, et al. Characterization of the myocardial inflammatory response in acute stress-induced (Takotsubo) cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol Basic Trans Sci* 2018;3:766-78.
88. Jesel L, Berthon C, Messas N, et al. Atrial arrhythmias in Takotsubo cardiomyopathy: incidence, predictive factors, and prognosis. *Europace* 2019;21:298-305.
89. Jesel L, Berthon C, Messas N, et al. Ventricular arrhythmias and sudden cardiac arrest in Takotsubo cardiomyopathy: incidence, predictive factors, and clinical implications. *Heart Rhythm* 2018;15:1171-8.
90. Moller C, Eitel C, Thiele H, Eitel I, Stiermaier T. Ventricular arrhythmias in patients with Takotsubo syndrome. *J Arrhythm* 2018;34:369-75.
91. Stiermaier T, Graf T, Moller C, et al. Transient left atrial dysfunction is a feature of Takotsubo syndrome. *J Cardiovasc Magn Reson* 2017;19:15.
92. Abisse SS, Lampert R, Burg M, Soufer R, Shusterman V. Cardiac repolarization instability during psychological stress in patients with ventricular arrhythmias. *J Electrocardiol* 2011;44:678-83.
93. Perazzolo Marra M, Zorzi A, Corbetti F, et al. Apicobasal gradient of left ventricular myocardial edema underlies transient T-wave inversion and QT interval prolongation (Wellens' ECG pattern) in Tako-Tsubo cardiomyopathy. *Heart Rhythm* 2013;10:70-7.
94. Choi SY, Cho KI, Han YJ, et al. Impact of pheochromocytoma on left ventricular hypertrophy and QTc prolongation: comparison with Takotsubo cardiomyopathy. *Korean Circ J* 2014;44:89-96.
95. El-Battrawy I, Zhao Z, Lan H, et al. Estradiol protection against toxic effects of catecholamine on electrical properties in human-induced

pluripotent stem cell derived cardiomyocytes. *Int J Cardiol* 2018;254:195-202.

96. Lazzerini PE, Laghi-Pasini F, Bertolozzi I, et al. Systemic inflammation as a novel QT-prolonging risk factor in patients with torsades de pointes. *Heart* 2017;103:1821-9.

97. Lazzerini PE, Capecchi PL, Laghi-Pasini F. Systemic inflammation and arrhythmic risk:

lessons from rheumatoid arthritis. *Eur Heart J* 2017;38:1717-27.

98. Brunetti ND, D'Arienzo G, Sai R, et al. Delayed ventricular pacing failure and correlations between pacing thresholds, left ventricular ejection fraction, and QTc values in a male with Takotsubo cardiomyopathy. *Clin Cardiol* 2018;41:1487-90.

99. Brutsaert DL. Tako-Tsubo cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail* 2007;9:854. author reply 855.

PALAVRAS-CHAVE sinalização β -adrenérgica, catecolaminas, inflamação, fisiopatologia, estresse, atordoamento de Takotsubo, síndrome de Takotsubo